

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

LEONARDO HENRIQUE RONDINA ALPONTI

SÍNTESE VERDE DE COMPOSTOS QUINOLÍNICOS E SUA  
IMPORTÂNCIA NA QUÍMICA MEDICINAL

SÃO CARLOS - SP  
2022

LEONARDO HENRIQUE RONDINA ALPONTI

SÍNTESE VERDE DE COMPOSTOS QUINOLÍNICOS E SUA IMPORTÂNCIA NA  
QUÍMICA MEDICINAL

Trabalho de conclusão de curso  
apresentada ao Departamento de  
Química da Universidade Federal de  
São Carlos, para obtenção do título de  
Bacharel em Química

Orientadora: Prof. Dra. Arlene G. Corrêa

São Carlos

2022



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ/CCET**

Rod. Washington Luis km 235 - SP-310, s/n - Bairro Monjolinho, São Carlos/SP, CEP 13565-905

Telefone: (16) 33518206 - <http://www.ufscar.br>

DP-TCC-ADP nº 29/2022/DQ/CCET

**Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso**  
**Ata da Defesa Pública (GDP-TCC-ADP)**

Aos sete dias do mês de dezembro de 2022, realizou-se a Defesa Pública do Trabalho de Conclusão de Curso do estudante Leonardo Henrique Rondina Alpointi do Curso de Bacharelado em Química da Universidade Federal de São Carlos - Campus São Carlos, devidamente matriculado na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso, perante a Banca Examinadora, composta pelos Professores Arlene Gonçalves Correa, Ricardo Samuel Schwab e Jhonathan Renner Nunes dos Santos segundo o estabelecido nas Normas para apresentação de Trabalho de Conclusão do Curso.

Após a apresentação e arguições, a Banca deliberou, segundo os critérios estabelecidos nas normas supracitadas:

Nome do Docente	Função	Nota
Arlene Gonçalves Correa	Orientadora	9,0
Ricardo Samuel Schwab	Membro da Banca 1	9,0
Jhonathan Renner Nunes dos Santos	Membro da Banca 2	9,0

Com isso, o Trabalho foi considerado aprovado, com nota final 9,0 (nove)



Documento assinado eletronicamente por **Caio Marcio Paranhos da Silva, Professor(a)**, em 16/12/2022, às 16:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufscar.br/autenticacao>, informando o código verificador **0906940** e o código CRC **6B04524B**.

**Referência:** Caso responda a este documento, indicar expressamente o Processo nº 23112.043175/2022-63

SEI nº 0906940

Modelo de Documento: Grad: Defesa TCC: Ata, versão de 02/Agosto/2019

## AGRADECIMENTO

Aos meus pais, Elaine e José, que desde criança me incentivaram em relação a educação e sempre foram minha fonte de força e luz para seguir em busca de um caminho cheio de realizações, sempre acreditando na minha capacidade, valorizando meus esforços e me apoiando em minhas decisões, sou muito grato por todo amor e espero poder retribuir por tudo que me foi dado, realmente grandes exemplos na minha vida.

À minha família, em especial minhas avós, Mathilde e Maria, que me criaram devido o trabalho dos meus pais, que sempre foram luz, acreditaram em mim, me deram muito carinho e sei que sempre estarão torcendo por mim.

Ao meu “irmão” Kaleb, meu companheiro de todos os momentos, que trouxe muita alegria, paz e luz, e acompanha minha trajetória.

À minha orientadora Arlene G. Corrêa, por todos esses anos de ensinamentos e oportunidades me fizeram crescer pessoal e profissionalmente, por ter acreditado no meu potencial e me mostrado muito do mundo acadêmico e sua importância, e por ser um exemplo de professora e docente muito dedicada, determinada e competente.

Aos meus amigos, que se tornaram minha família, tanto de minha cidade natal quanto que São Carlos me deu, vivi e ainda vivo diversas histórias com e eles, espero que muitos momentos felizes ainda venham nos próximos anos, eles também acreditaram em mim e são uma parte de quem eu sou hoje, sempre me senti livre e amado quando estávamos juntos e por isso fui capaz de mostrar minha luz e ser quem eu sou, sou muito grato a todos, cada vivência foi muito especial e sei que podemos contar uns com os outros.

Aos meus amigos do LSPN que sempre me auxiliaram em todas as questões pessoais e de laboratório, sou muito grato por todos os ensinamentos, dedicação e paciência, sou um profissional melhor por conta dessa convivência com pessoas tão competentes e dedicadas.

Aos meus professores da escola e da faculdade que sempre me ensinaram diversas coisas sobre a vida e sobre as matérias, sou grato por uma variedade de fatos que auxiliaram na minha construção pessoal e profissional, além de me despertarem o interesse pelo aprendizado e por explorar o mundo e torna-lo um lugar melhor.

## RESUMO

A química medicinal e a química orgânica sintética se estabeleceram como grandes aliadas do desenvolvimento humano, produzindo compostos bioativos visando o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, agroquímicos e veterinários. Os compostos *N*-heterocíclicos, que estão presente no esqueleto central de diversos produtos naturais, têm sido amplamente estudados, especialmente na obtenção de medicamentos, já que são capazes de modificar, modular e otimizar as propriedades de acordo com a necessidade nos tratamentos terapêuticos. Dentre essa classe, os que apresentam o núcleo quinolínico em sua estrutura, merecem destaque por conta de sua ampla gama de atividades farmacológicas. Na literatura estão presentes rotas sintéticas clássicas que resultam na obtenção de compostos com o anel de quinolina, porém, mesmo que eficientes, muitas delas requerem condições que afetam tanto a segurança do meio ambiente quanto do operador. Assim, faz-se necessário o estudo e a ampliação de diferentes métodos e técnicas que sigam os princípios da química verde e proporcionem protocolos sintéticos o mais sustentáveis possíveis, e ao mesmo tempo efetivos. Neste trabalho, além de uma revisão acerca do histórico, da estrutura, da síntese e das diversas aplicações de compostos quinolínicos, também foram exploradas metodologias desenvolvidas nos últimos anos que contemplem formação destes através de reações de funcionalização C-H. Mais especificamente, foi estudada a formação de novos derivados a partir da utilização de *N*-óxido de quinolina e 1,3-oxazolina-2-tiona como substratos. Foram obtidos dois compostos quinolínicos denominados de 3a (rendimento:7-29%) e 3b (rendimento:10-28%), e tem-se como perspectiva a continuação da otimização da reação, a fim de explorar seus derivados e introduzir o estudo da bioatividade e possíveis aplicações.

**Palavras-chave:** Síntese verde. Heterociclos nitrogenados. Química medicinal. Compostos bioativos. Quinolina. Funcionalização C-H

## ABSTRACT

Medicinal chemistry and synthetic organic chemistry have established themselves as great allies of human development, producing bioactive compounds intended at the development of pharmaceuticals, agrochemicals and veterinary products. The *N*-heterocyclic compounds, which are present in the central skeleton of several natural products, have been widely studied, especially for obtaining drugs, since they are able to modify, modulate and optimize the properties according to the need in therapeutic treatments. Among this class, those that have the quinolinic nucleus in their structure deserve to be highlighted because of their wide range of pharmacological activities. In the literature there are classic routes for the synthesis of quinoline derivatives, however, even if efficient, many of them require conditions that affect the safety of the environment and the operator. Thus, it is necessary to study and expand different methods and techniques that follow the green chemistry principles and provide synthetic protocols that are as sustainable as possible, and effective at the same time. In this work, in addition to a review about the history, structure, synthesis and various applications of quinolinic compounds, methodologies developed in recent years that include their formation through C-H functionalization reactions were also explored. More specifically, the formation of new derivatives from quinoline *N*-oxide and 1,3-oxazoline-2-thione were evaluated. Two quinolinic compounds denominated 3a (yield: 7-29%) and 3b (yield: 10-28%) were obtained, and the perspective is to continue optimizing the reaction, in order to explore its derivatives and introduce the study of bioactivity and possible applications.

**Key-words:** Green synthesis. Nitrogen heterocycles. Medicinal chemistry. Bioactive compounds. Quinoline. C-H functionalization

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Exemplos de <i>N</i> -heterociclos presentes em medicamentos tradicionais ou produtos de origem natural .....	12
Figura 2 - Exemplos de <i>N</i> -heterociclos presentes em medicamentos sintéticos .....	13
Figura 3 - Bases nitrogenadas púricas (adenina e guanina) e pirimídicas (citosina, timina e uracila) .....	14
Figura 4 - Exemplos de produtos de origem natural (quinina) e sintética (cloroquina) que apresentam anéis quinolínicos .....	14
Figura 5 - Exemplos de heterociclos nitrogenados com diferentes estruturas .....	17
Figura 6 - Contribuintes dos híbridos de ressonância da piridina .....	18
Figura 7 - Estrutura base de benzopiridinas (quinolina e isoquinolina) e dibenzopiridinas (acridina) .....	18
Figura 8 – Alguns contribuintes dos híbridos de ressonância da quinolina .....	18
Figura 9 - Exemplos de Rotas Clássicas para a obtenção de quinolinas .....	20
Esquema 1 - Síntese de Skraup .....	21
Esquema 2 - Mecanismo geral da síntese de Skraup .....	21
Esquema 3 - Síntese de Combes .....	22
Esquema 4 - Mecanismo geral da síntese de Combes .....	23
Esquema 5 - Síntese de Fried-laender .....	23
Esquema 6 - Mecanismo geral da síntese de Fried-laender .....	24
Esquema 7 - Mecanismo da síntese de Fried-laender através da primeira proposta .....	24
Esquema 8 - Mecanismo da síntese de Fried-laender através da segunda proposta .....	25
Esquema 9 - Síntese de Pfitzinger .....	25
Esquema 10 - Mecanismo geral da síntese de Pfitzinger .....	26
Figura 10 - Doze princípios fundamentais da química verde propostos por Anastas e Warner .....	28
Figura 11 - Exemplo de reação endotérmica ( $\Delta H > 0$ ) com e sem o uso de catalisador .....	30
Figura 12 - Representação genérica das reações de funcionalização C-H .....	31
Figura 13 - Progresso na síntese orgânica para formação de novas ligações .....	32
Esquema 11 - Escopo da regioselectividade da ativação e funcionalização C-H de quinolinas e <i>N</i> -óxidos de quinolina .....	33
Esquema 12 - Mecanismo geral da ativação e funcionalização C-H de quinolinas e derivados .....	34
Esquema 13 - Representação geral simplificada da funcionalização de <i>N</i> -óxido de quinolinas .....	35

Esquema 14 - Arilação C2 catalisada por Pd de N-óxidos de quinolina com brometos de arila .....	36
Esquema 15 - Acoplamento descarboxilativo C2 catalisado por Pd de N-óxido de quinolina com ácidos carboxílicos .....	37
Esquema 16 - Sulfonilação C2 catalisada por Cu de N-óxidos de quinolina com cloretos de sulfonil .....	38
Esquema 17 - A) Representação da formação de ligação C-C via pré-funcionalização do heterociclo com haletos ou organometálicos. B) Representação da formação de ligação C-C através da funcionalização direta de ligação C-H .....	39
Esquema 18 - Síntese direta de conversão C-H com N-óxidos de quinolina e acetoacetato metila .....	40
Esquema 19 - Síntese direta de conversão C-H com N-óxidos de isoquinolina e metil 3-aminobut-2-enoato .....	40
Esquema 20 - Síntese direta de conversão C-H com N-óxidos de quinolina e estireno ....	41
Esquema 21 - Mecanismo proposto para a obtenção do composto quinolínicu utilizando I <sub>2</sub> como catalisador .....	42
Esquema 22 - Síntese direta de conversão C-H com N-óxidos de piridina e azlactonas ...	42
Esquema 23 - Estudo realizado através da arilação/hidrólise descarboxilativa para a formação de amidoalquil piridina .....	43
Figura 14 - Exemplos de representantes de OXTs com potenciais atividades biológicas .....	44
Esquema 24 - Síntese de Willems e Vandenberghe para a obtenção de as OXTs .....	44
Esquema 25 - Adaptação da síntese de Willems e Vandenberghe para a obtenção de 4-metiloxazol-2(3 <i>H</i> )-tione (OXT) .....	45
Esquema 26 - Mecanismo proposto para a adaptação da síntese de Willems e Vandenberghe para a obtenção de 4-metiloxazol-2(3 <i>H</i> )-tione (OXT) .....	46
Esquema 27 - Síntese de N-óxido de quinolina .....	46
Esquema 28 - Proposta de estudo de caso da formação de compostos quinolínicos através de reações de funcionalização C-H .....	47



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Condições reacionais e seus rendimentos no estudo de caso para a obtenção de compostos quinolinicos. ....	48
--	----

## LISTA DE SIGLAS

IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada

ClogP - Logaritmo do coeficiente de partição 1-octanol-água

TPSA - Área de superfície polar topológica

FDA - *Food and Drug Administration* (agência federal do departamento de saúde e serviços humanos dos EUA)

EUA - Estados Unidos da América

DNA - Ácido desoxirribonucleico

RNA - Ácido ribonucleico

$\Delta G^\circ$  - Energia livre total de Gibbs

Ph - Fenil

[M] – Centro metálico

GF – Grupo funcional

DMF - Dimetilformamida

DCE - 1,2-dicloroetano

AO – Adição oxidativa

RE – Redução eliminativa

t.a. – Temperatura ambiente

FAAs - Aminoácidos funcionalizados

PAADs - Derivados de aminoácidos primários

DCM - Diclorometano

OXT - 1,3-oxazolina-2-tiona

OZT - 1,3-oxazolidina-2-tiona

*m*-CPBA - Ácido *meta*-cloroperbenzóico

CCD - Cromatografia em camada delgada

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

MS -Espectrometria de massas

IMO – Irradiação por microondas

s - Singleto

d - Dubleto

dd - Duplo dubleto

t -Tripleto

m – Multipleteo

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	16
<b>3. QUINOLINAS</b> .....	17
3.1. PARÂMETRO ESTRUTURAL .....	17
3.2. HISTÓRICO E SÍNTESES CLÁSSICAS .....	18
<b>4. QUÍMICA VERDE</b> .....	27
4.1. PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE .....	29
4.2. CATÁLISE .....	29
<b>5. FUNCIONALIZAÇÃO DA LIGAÇÃO C-H</b> .....	30
5.1. CONCEITOS GERAIS DA CONVERSÃO DE LIGAÇÕES C-H .....	30
5.2. USO DE METAIS DE TRANSIÇÃO NA ATIVAÇÃO E FUNCIONALIZAÇÃO DE LIGAÇÕES C-H .....	33
<b>6. SÍNTESES ATUAIS ATRAVÉS DE FUNCIONALIZAÇÃO C-H POR METODOLOGIAS MAIS SUSTENTÁVEIS</b> .....	38
<b>7. SÍNTESE DE COMPOSTOS QUINOLÍNICOS POR FUNCIONALIZAÇÃO C-H ATRAVÉS DE METODOLOGIAS ESTUDADAS</b> .....	43
7.1. INTRODUÇÃO DE OXTS COMO SUBSTÂNCIAS NUCLEÓFILICAS INTERESSANTES .....	43
7.2. SÍNTESE DE COMPOSTOS QUINOLÍNICOS A PARTIR DE <i>N</i> -ÓXIDO DE QUINOLINA E 4-METILOXAZOL-2(3 <i>H</i> )-TIONA .....	45
7.2.1. Síntese de materiais de partida .....	45
7.2.2 Comparação entre a aplicação de diferentes métodos de funcionalização C-H na nova síntese proposta .....	47
<b>8. CONCLUSÃO</b> .....	50
<b>9. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	51
9.1. GENERALIDADES: EQUIPAMENTOS E REAGENTES .....	51
9.2. PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE .....	51
9.2.1. 4-metiloxazol-2(3 <i>H</i> )-tiona <b>1</b> .....	51
9.2.2. <i>N</i> -óxido de quinolina <b>2</b> .....	52
9.2.3. Compostos <b>3a</b> e <b>3b</b> .....	52
<b>10. REFERÊNCIAS</b> .....	54
ANEXO 1 – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de 4-metiloxazol-2(3 <i>H</i> )-tiona .....	58
ANEXO 2 – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de 4-metiloxazol-2(3 <i>H</i> )-tiona .....	58
ANEXO 3 – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <i>N</i> -óxido de quinolina .....	59

ANEXO 4 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <i>N</i> -óxido de quinolina .....	59
ANEXO 5 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto quinolínico <b>3a</b> .....	60
ANEXO 6 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto quinolínico <b>3a</b> .....	60
ANEXO 7 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ DEPT do composto quinolínico <b>3a</b> .....	61
ANEXO 8 – Espectro de massas do composto quinolínico <b>3a</b> .....	61
ANEXO 9 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto quinolínico <b>3b</b> .....	62
ANEXO 10 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto quinolínico <b>3b</b> .....	62
ANEXO 11 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ DEPT do composto quinolínico <b>3b</b> .....	63
ANEXO 12 – Espectro de massas do composto quinolínico <b>3b</b> .....	63

## 1. INTRODUÇÃO

A química medicinal e a farmacêutica estão amplamente relacionadas com a química orgânica sintética devido a necessidade de desenvolver moléculas bioativas, que futuramente poderão se tornar medicamentos disponíveis no mercado (Da Silva, 2020).

Nesse contexto, os compostos heterocíclicos, saturados ou insaturados, que apresentam em suas estruturas pelo menos um heteroátomo, ou seja, um átomo diferente do carbono, sendo este comumente o nitrogênio, enxofre e oxigênio, foram e ainda continuam sendo muito estudados (Pissurno, 2017), já que se configuram como elementos centrais de vários produtos naturais, estando presente em hormônios, alcaloides, aminoácidos, vitaminas, corantes, pigmentos, proteínas, carboidratos, enzimas, princípios ativos em plantas e organismos marinhos e muitas outras moléculas biológicas (como hemoglobina, clorofila, DNA, RNA) (Da Silva, 2006; Mermer *et al.*, 2021), e são comumente usados nos tratamentos terapêuticos devido sua estrutura e suas propriedades (Heravi *et al.*, 2020).

Tanto de origem natural quanto sintética, esses compostos apresentam inúmeras aplicações, por exemplo, participando na biossíntese de proteínas, e atuando em componentes de materiais fotográficos e fluorescentes (Pissurno, 2017). Destacam-se ainda na síntese de produtos farmacêuticos, agroquímicos e veterinários, devido suas diversas atividades biológicas, como anticancerígena, antifúngica, antimicrobiana, antimalárica, anti-inflamatória, anestésica, antibacteriana, antioxidante, anticonvulsivante, anti-HIV, antitubercular, antialérgica, inibidora de enzimas, atividade herbicida, antidiabética, agentes inseticidas, anti-hipertensiva e cardiotônica (Mermer *et al.*, 2021; Sharma *et al.*, 2017).

Com isso, os heterociclos se tornaram cada vez mais comuns e alvos da química medicinal, chegando a estar presentes em até 80% dos 10 fármacos de moléculas pequenas mais vendidos do ano nos EUA, segundo dados coletados em 2010 (Gomtsyan, 2012). Além disso, a partir de estatísticas de 2019, mais de 85% de substâncias químicas biologicamente ativas apresentam um heterociclo (Jampilek, 2019).

Além disso, são grandes destaques dentro do grupo dos farmacofóricos. Estes grupos apresentam, segundo a IUPAC, “um conjunto de características estéricas e eletrônicas necessárias para o melhor reconhecimento molecular por um alvo biológico específico, assim, ativando (ou bloqueando) a resposta biológica desejada” (Wermuth *et al.*, 1998), ou seja, é a fração molecular imprescindível para o controle das atividades farmacológicas e das interações biológicas destes compostos.

De acordo com a estratégia de inclusão na porção heterocíclica da molécula, essas unidades estruturais conseguem alterar e modular as propriedades dos medicamentos de acordo com os parâmetros mais interessantes para determinado alvo, equilibrando características farmacocinéticas e toxicidade a outros fatores que incluem (Gomtsyan, 2012):

Potência e seletividade/especificidade; os heterociclos possuem uma variedade de volumes, formas, distribuições eletrônicas e propriedades físico-

químicas, são capazes de realizarem ligações de hidrogênio com a proteína alvo, e podem atuar como receptor ou doador de H, quando se configuram respectivamente, como compostos heteroaromáticos ou *N*-heterociclos saturados, por exemplo (Le *et al.* 2010).

Lipofilicidade, calculada por ClogP (logaritmo do coeficiente de partição 1-octanol-água), influencia vários fatores, como absorção, distribuição, potência, eliminação e interações/ligações. Valores altos de ClogP estão relacionados à baixa estabilidade metabólica e toxicidade, já valores menores que 3 se adequam aos requisitos de fármacos que apresentam boas atividades no sistema nervoso central. A inserção de heterocíclicos nos compostos, em comparação a seus equivalentes apenas com carbono, conseguem reduzir esse valor, por exemplo, a piridina e o oxazol, que podem ser usados para substituir o benzeno, já que estes apresentam, respectivamente, valores de ClogP de 0,65, -0,18 e 2,12 (Kalgutkar *et al.* 2007).

Polaridade, definida como área de superfície polar topológica (TPSA), é resultado da soma da superfície sobre todos os átomos ou moléculas polares, em especial oxigênio e nitrogênio, abrangendo também os hidrogênios ligados a estes, e funciona como uma métrica na otimização da capacidade de um fármaco permear as células. A faixa de TPSA = 40–90 Å<sup>2</sup> é considerada ideal para o bom funcionamento das moléculas bioativas no sistema nervoso central, sendo capazes de penetrar na barreira hematoencefálica e atuar nos receptores. A utilização de heterociclos proporciona a flexibilidade na modulação de TPSA, podendo aumentá-la ou diminuí-la (Wager *et al.* 2010).

Solubilidade aquosa, que estabelece a biodisponibilidade oral dos fármacos; muitos heterociclos apresentam solubilidade em água consideravelmente melhor do que seus análogos apenas com carbono, devido sua capacidade de realizar ligação de hidrogênio (Gomtsyan, 2012).

Dentre os heterociclos, aqueles contendo nitrogênio em sua estrutura continuam atraindo interesse no ramo da química medicinal e da química orgânica sintética, por conta do vasto conjunto de atividades biológicas e diversas aplicações, estando presente em bem mais da metade dos medicamentos constituídos de moléculas pequenas, segundo o banco de dados da FDA (*Food and Drug Administration* - agência federal do departamento de saúde e serviços humanos dos EUA) (Vitaku *et al.*, 2014).

Essa significância e prevalência estrutural dos *N*-heterociclos pode ser atribuída a um conjunto de fatores, como: atuação operacional estável e eficaz no corpo humano; (Pissurno, 2017) facilidade e tendência a realizar ligações e interações com o DNA; (Heravi *et al.*, 2020) vastamente presentes na natureza como constituintes e subunidades de muitas moléculas biologicamente importantes devido suas propriedades fisiológicas e medicinais, (Kerru *et al.*, 2022) proporcionam diversidade estrutural em relação aos padrões de substituição na pesquisa por novos compostos (Walsh, 2015).

Em relação aos alcaloides (conjunto de substâncias de caráter básico pertencentes ao grupo das aminas com anéis heterocíclicos nitrogenados) e aos outros produtos naturais biologicamente ativos, há uma série deles que podem ser

citados, por exemplo: serotonina, tiamina (vitamina B1), atropina, morfina, papaverina, cafeína, nicotina, riboflavina (vitamina B2), epibatidina, piroxidina (vitamina B6), nicotinamida (vitamina B3) (Figura 1) (Heravi *et al.*, 2020).

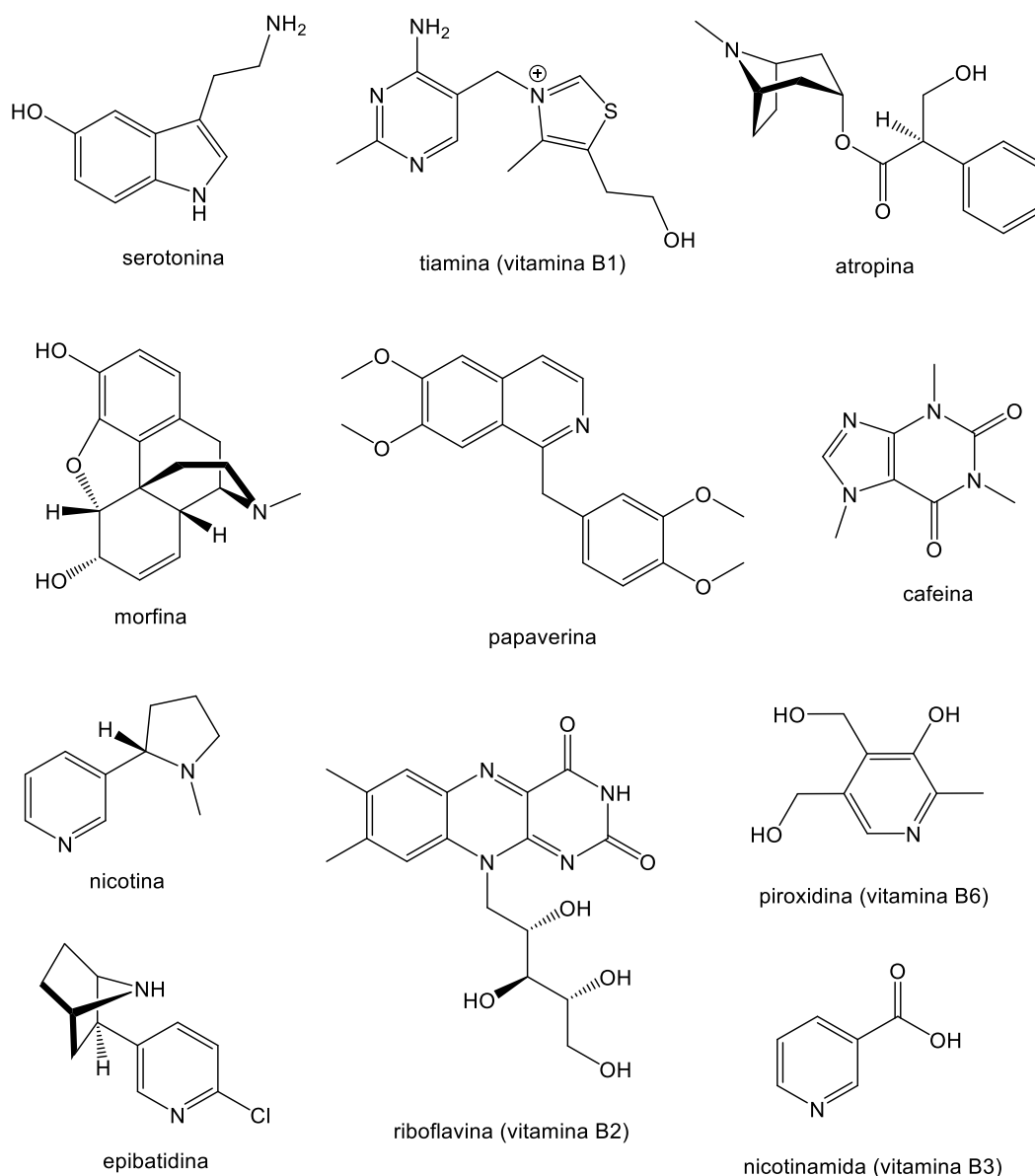


Figura 1: Exemplos de *N*-heterociclos presentes em medicamentos tradicionais ou produtos de origem natural.

Fonte: Elaborada pelo autor

Além disso, eles fazem parte de muitos derivados sintéticos que são comercializados como fármacos em uso clínico, por exemplo, diazepam, isoniazida, clorpromazina, metronidazol, fenobarbital (gardenal), captopril, cloroquinina, sumatriptano, penicilina, antipirina (fenazona) e azidotimidina (Figura 2) (Heravi *et al.*, 2020; Kerru *et al.*, 2022).

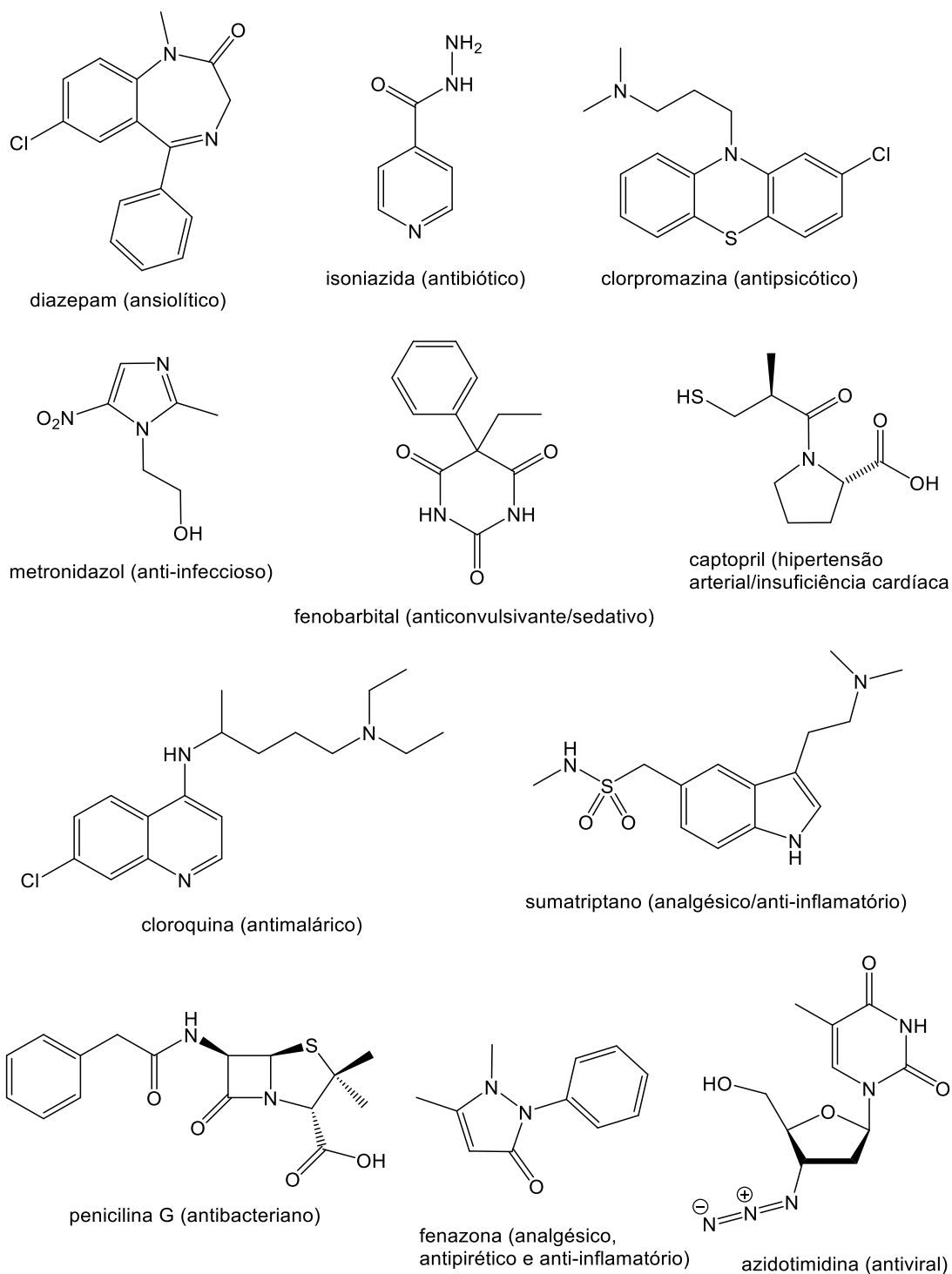


Figura 2: Exemplos de *N*-heterociclos presentes em medicamentos sintéticos.

Fonte: Elaborada pelo autor

Outro ponto de vista significativo se dá pelo par elétrons não ligantes do nitrogênio, que é capaz de estabelecer facilmente, com alta afinidade, diversas interações fracas/forças intermoleculares, levando a formação de ligações de hidrogênio, interações dipolo-dipolo, efeitos hidrofóbicos, forças de van der Waals e interações de empilhamento  $\pi$  ( $\pi$ -stacking – atração, não covalente entre anéis aromáticos), entre os compostos nitrogenados bioativos e uma série de enzimas e receptores de alvos biológicos devido à sua solubilidade melhorada. (Kerru *et al.*,



2022). Além de estarem presentes na estrutura base de diversas substâncias farmacologicamente ativas, também são constituintes fundamentais do DNA e do RNA, encontrando-se nos pares de bases nitrogenados dos ácidos nucleicos (Figura 3), na forma de purinas (adenina e guanina) ou pirimidinas (citosina, timina e uracila), que se unem através de ligações de hidrogênio com suas correspondentes (A-T ou A-U, e G-C) na síntese destes (Walsh, 2015).

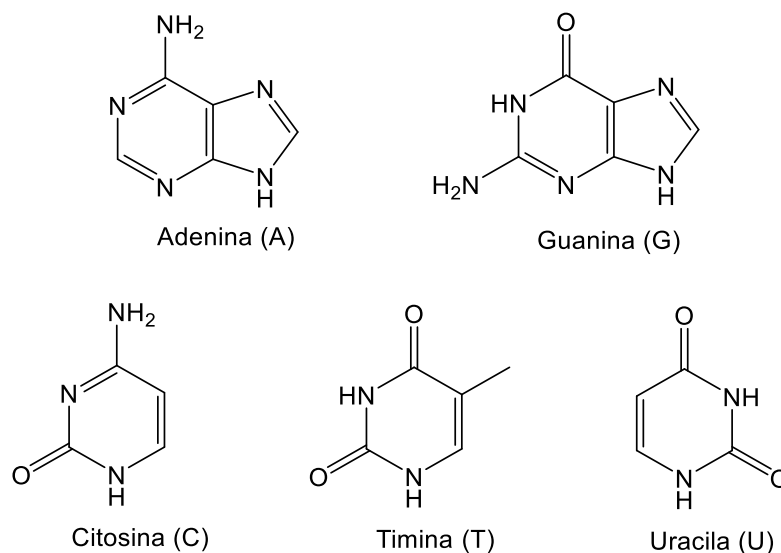


Figura 3: Bases nitrogenadas púricas (adenina e guanina) e pirimídicas (citosina, timina e uracila).

Fonte: Elaborada pelo autor

Dentre a ampla gama de compostos *N*-heterocíclicos existentes, aqueles que apresentam o núcleo quinolínico ganharam e ainda tem grande destaque, já que podem ser encontrados em diversos produtos naturais bioativos, como a quinina, um alcaloide com propriedades antitérmicas, antimaláricas e analgésicas obtido a partir da casca da *Cinchona officinalis*, ou produtos sintéticos, como a cloroquina com atividade antimalárica (Pissurno, 2017).

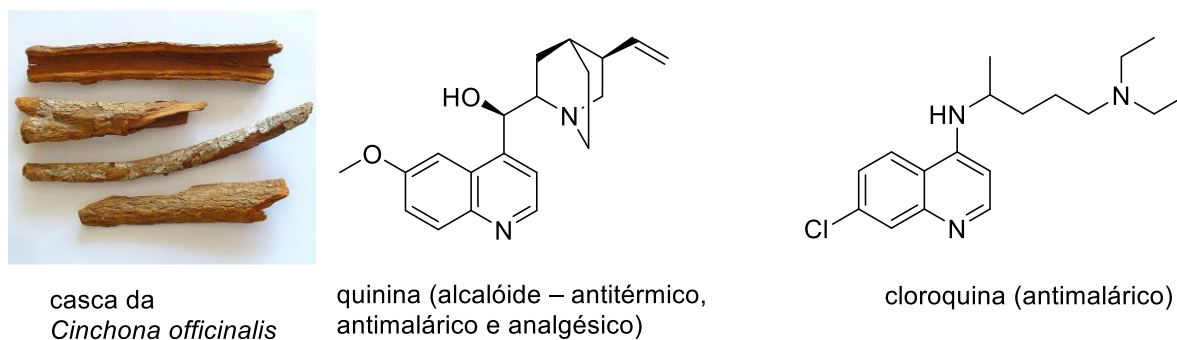


Figura 4: Exemplos de produtos de origem natural (quinina) e sintética (cloroquina) que apresentam anéis quinolínicos.

Fonte: Elaborado pelo autor

Este núcleo faz parte da estrutura de muitos medicamentos em uso clínico ou de possíveis fármacos ainda em desenvolvimento, como potenciais antitumorais, de

retardar o desenvolvimento de Alzheimer (Affeldt, 2011) ou usadas no tratamento de lúpus e complicações neurodegenerativas, por exemplo (Nainwal *et al.*, 2019).

Na literatura estão presentes várias rotas sintéticas que levam a obtenção de heterociclos com o anel de quinolina, porém, muitas delas necessitam de condições e metodologias que utilizam reagentes caros e tóxicos, em muitas etapas, e que ainda acabam gerando baixos rendimentos de compostos (Pissurno, 2017), o que dificulta sua utilização em ensaios biológicos devido à falta de quantidade e de variedade estrutural, que seriam inevitáveis (Da Silva, 2020).

Dessa forma a busca por novos métodos de síntese, levando em conta os princípios da química verde se faz essencial no desenvolvimento mais efetivo de novos fármacos contendo *N*-heterociclos para as mais diferentes doenças (Pissurno, 2017).

## 2. OBJETIVOS

O objetivo do trabalho é estudar e entender a importância de compostos heterociclos nitrogenados, em especial aqueles que apresentam a quinolina em sua estrutura, no ramo da química medicinal e da química sintética orgânica.

Os objetivos específicos são:

- Fazer uma revisão das propriedades e aplicações de compostos quinolínicos, e seus métodos de formação clássicos e aqueles que seguem um viés mais sustentável e eficiente, visando obter novos derivados através de reações de funcionalização C-H

- Avaliar a síntese de novos derivados empregando a quinolina *N*-óxido e 1,3-oxazolina-2-tiona como substratos

### 3. QUINOLINAS

#### 3.1. PARÂMETRO ESTRUTURAL

Os heterociclos nitrogenados podem ser agrupados de acordo com sua estrutura, que pode variar conforme o tamanho do ciclo (3 a 9 membros), saturado ou insaturado, e o número de heteroátomos presentes, como aziridinas, azetidina, pirrolidinas, imidazóis, piridinas, triazóis, diazinas, azepanos (Figura 5), entre outros (Nainwal *et al.*, 2019).

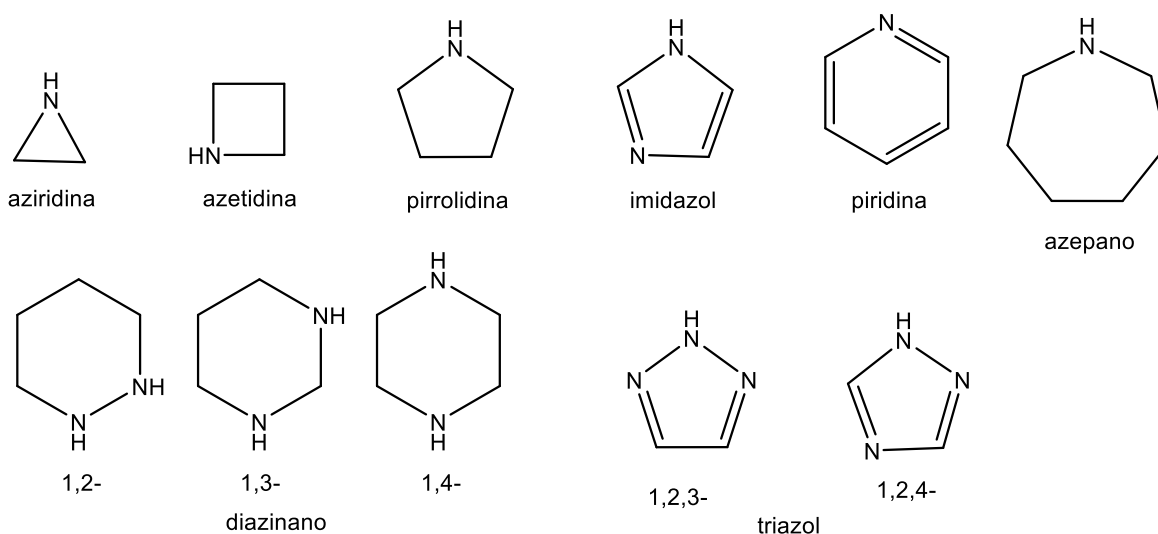


Figura 5: Exemplos de heterociclos nitrogenados com diferentes estruturas.

Fonte: Elaborada pelo autor

Dentre esses exemplos, a piridina é um composto heterocíclico de 6 membros bem conhecido, pois está presente em vitaminas, como a B3 (niacina) e B6 (piridoxina), em substâncias de origem natural, como nicotina, ou sintética, atuando como precursor de diversos produtos farmacêuticos e agroquímicos (Affeldt, 2011).

Em relação a sua estrutura molecular, apresenta configuração planar análoga ao benzeno com todos os átomos com hibridização  $sp^2$  (Joule *et al.*, 2010). Também é considerada um composto aromático segundo a Regra de Hückel, que propõe que o número de elétrons  $\pi$  da molécula cíclica planar deve ser igual a  $4n+2$ , sendo  $n$  um número inteiro positivo (Solomous *et al.*, 2012), e, além disso, os seis elétrons  $\pi$  deslocalizados, no sistema conjugado, estão perpendiculares ao plano do anel (Joule *et al.*, 2010). O par de elétrons livres do nitrogênio não contribui para o sistema aromático em si, mas interfere nas propriedades da piridina, como por exemplo nas reações de substituição eletrofílica (Solomons *et al.*, 2012).

Em comparação com o benzeno, a densidade eletrônica não é distribuída igualmente sobre a molécula, já que o nitrogênio é mais eletronegativo que o carbono, se caracterizando como um retirador de elétron, gerando um efeito indutivo negativo (Joule *et al.*, 2010). A piridina pode ser representada por três contribuintes de híbridos de ressonância, (Figura 6) que o anel de 6 membros de carbono não possui, o que a torna mais reativa (Bansal, 2010).

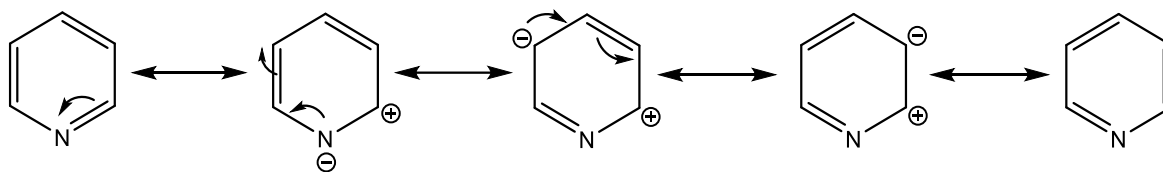


Figura 6: Contribuintes dos híbridos de ressonância da piridina.

Fonte: Elaborada pelo autor

A partir da piridina diferentes estruturas podem ser formadas, como quinolina, isoquinolina e acridina (Da Silva, 2020). As duas primeiras são denominadas de benzopiridinas, caracterizadas por apresentarem um anel benzênico fundido ao anel piridínico, e a outra é uma dibenzopiridina, apresentando dois anéis benzênicos condensados ao anel piridínico (Figura 7) (Affeldt, 2011).

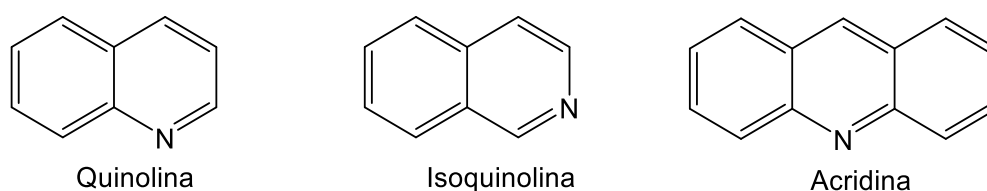


Figura 7: Estrutura base de benzopiridinas (quinolina e isoquinolina) e dibenzopiridinas (acridina).

Fonte: Elaborada pelo autor

No que diz respeito a aromaticidade da quinolina, também segue os preceitos da regra de Hückel, já que a sobreposição lateral dos orbitais p, perpendiculares ao plano do anel que cada átomo possui, resulta em um orbital molecular  $\pi$  contendo 10 elétrons. Além disso, assim como ocorre com seus precedentes, a quinolina também possui contribuintes de híbridos de ressonância (Figura 8) (Bansal, 2010).

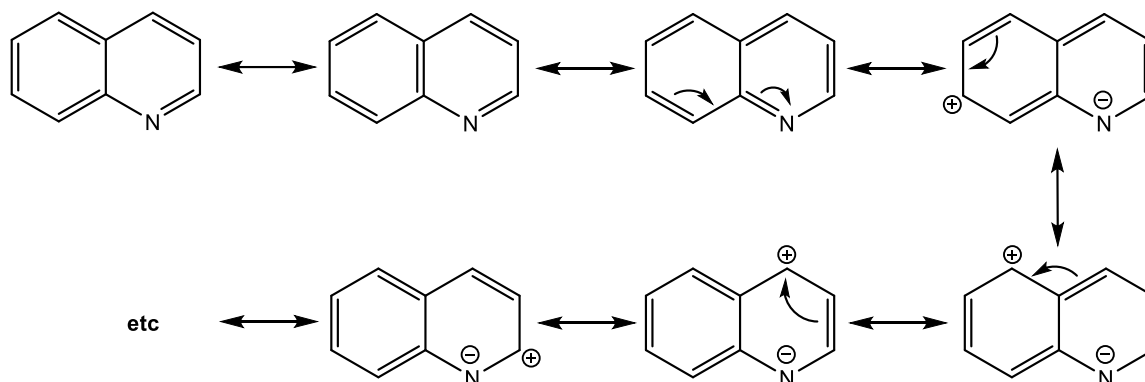


Figura 8: Alguns contribuintes dos híbridos ressonância da quinolina.

Fonte: Elaborada pelo autor

### 3.2. HISTÓRICO E SÍNTESES CLÁSSICAS

A obtenção da quinolina, um líquido incolor, deu-se pela primeira em 1834 a partir da destilação do alcatrão de carvão (uma mistura de diversas substâncias de caráter espesso, viscoso, escuro e de forte odor obtida pela destilação de algumas

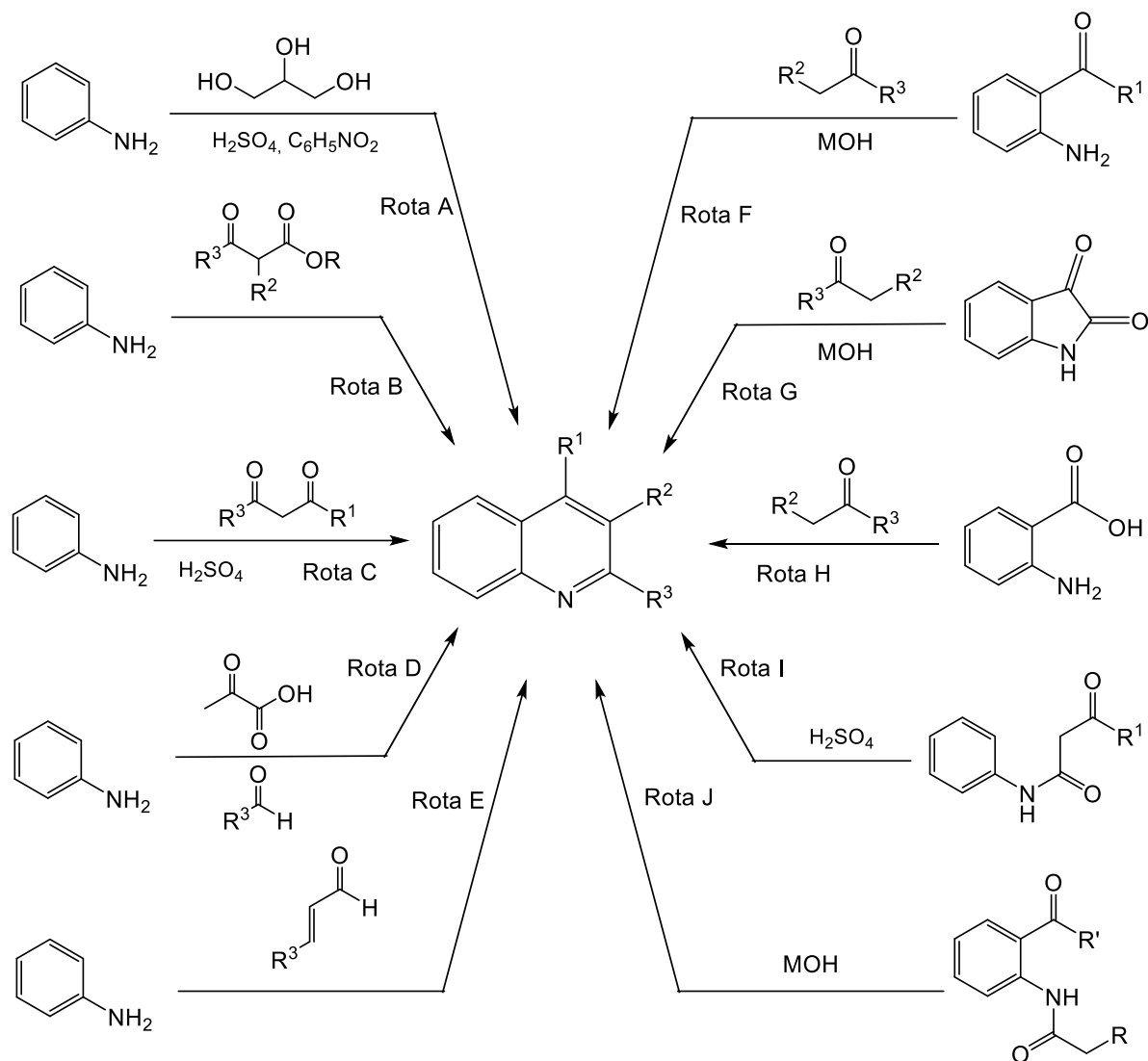
matérias orgânicas, como carvão, ossos e madeiras resinosas), mais especificamente da fração do metilnaftaleno, pelo químico Friedlieb Ferdinand Runge, que o denominou de “leukol” (óleo branco em grego) (Weissberg *et al.*, 1977). Em 1842, outro químico, Charles Gerhardt, também obteve o composto por destilação da cinchonina (alcaloide presente na *Cinchona officinalis*) com álcali cáustico, o denominando de “chinoisina/chinoína” (Da Silva, 2006).

Em um primeiro momento, as substâncias encontradas por Runge e Gerhardt pareciam se configurar como isômeros, substâncias que apresentam a mesma fórmula molecular mas possuem propriedades físico-químicas diferentes, já que reagem de modo distintos (Hoffmann, 1843), porém após Runge realizar uma purificação no material descoberto e através de mais estudos realizados por August Hoffmann, o mesmo alterou sua constatação anterior e percebeu que o comportamento diferente se dava pela presença de impurezas e que na verdade eram a mesma substância, a quinolina (Hoffman, 1845).

Entretanto, sua estrutura heterocíclica básica só foi melhor explorada em 1871 por Dewar, quando este notou comportamentos químicos semelhantes na quinolina e na piridina, assim como a relação existente entre o naftaleno e o benzeno, já que em ambos os casos há um anel benzênico fundido. Relatos mostram que provavelmente sua confirmação inicial deu-se pela síntese a partir do 2-nitrocinaaldeído passando por uma série de etapas (Patel *et al.*, 2022).

Mesmo anos após sua descoberta, o alcatrão de carvão ainda permanece como uma das principais fontes desse composto em caráter comercial, através de extração com ácido sulfúrico, seguida de precipitação com amônia e processos de separação/purificação ou então por destilação azeotrópica com etilenoglicol (Collin *et al.*, 2000). Porém, visando a praticidade e conceitos mais sustentáveis, houve e ainda há o desenvolvimento de várias metodologias para sua síntese. Além disso, muitos de seus derivados, que possuem atividades biológicas interessantes têm sido isolados e/ou produzidos a partir de plantas (Patel *et al.*, 2022).

Há uma variedade de métodos sintéticos convencionais de anéis quinolínicos, que podem ser não substituídos ou altamente funcionalizados. Dentre esses processos, as anilinas e derivados possuem um papel importante já que estiveram, e ainda estão, presentes em diversos destes como um dos seus materiais de partida (Li *et al.*, 2020). Dentre as reações nomeadas clássicas, há vários exemplos, tanto sínteses que utilizam anilinas não substituídas, como de Skraup, Conrad-Limpach, Combes, Doebner, Doebner-von Miller, quanto que usam anilinas substituídas ou compostos relacionados, de Friedlander, Pfitzinger, Niemantowski, Knorr, Camps (Figura 9).



Rota A: Síntese de Skraup.  $R^1 = R^2 = R^3 = H$

Rota B: Síntese de Conrad-Limpach.  $R^1 = OH$ ;  $R^2, R^3 =$  alquil, aril

Rota C: Síntese de Combes.  $R^1, R^3 =$  alquil, aril, alcoxi;  $R^2 = H$

Rota D: Síntese de Doebner.  $R^1 = R^2 = H$ ;  $R^3 =$  alquil, aril

Rota E: Síntese de Doebner-von Miller.  $R^1 = R^2 = H$ ;  $R^3 =$  alquil, aril

Rota F: Síntese de Friedländer.  $R^1 = R^2 = R^3 =$  alquil, aril

Rota G: Síntese de Pfitzinger.  $R^1 = COOH$ ;  $R^2, R^3 =$  alquil, aril

Rota H: Síntese de Niementowski.  $R^1 = OH$ ;  $R^2, R^3 =$  alquil, aril

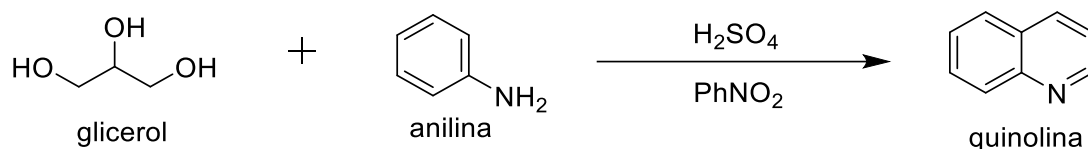
Rota I: Síntese de Knorr.  $R^1 =$  alquil, aril;  $R^2 = H$ ;  $R^3 = OH$

Rota J: Síntese de Camps. ( $R^1, R^2 =$  alquil, aril;  $R^3 = OH$ ) + ( $R^1 = OH$ ;  $R^2, R^3 =$  alquil, aril)

Figura 9: Exemplos de Rotas Clássicas para a obtenção de quinolinas

Fonte: Elaborada pelo autor

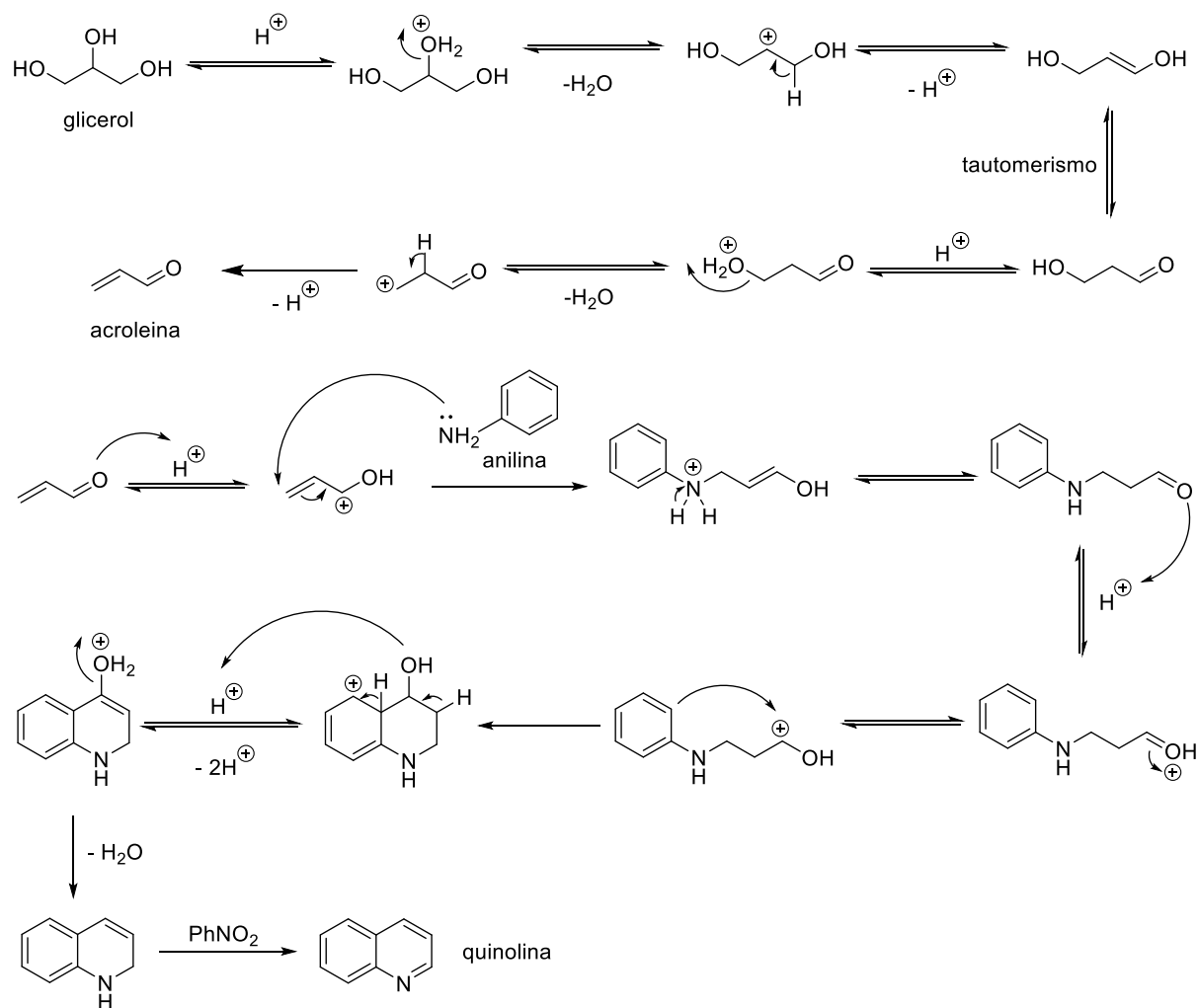
A seguir serão abordadas algumas dessas reações clássicas na obtenção de quinolinas. A reação desenvolvida por Skraup (Esquema 1), em 1880, é bem conhecida por conta das drásticas condições usadas (Affeldt, 2011).



Esquema 1: Síntese de Skraup

Fonte: Elaborado pelo autor

De maneira geral, esta reação ocorre entre anilina, uma amina aromática que funciona como espécie nucleofílica, e acroleína, resultante da desidratação do glicerol em condições ácidas (ácido sulfúrico), e de aquecimento, na presença de um agente oxidante, como o nitrobenzeno, que nesse caso também desempenha o papel de solvente. Em um primeiro momento, ocorre uma adição 1,4 de Michael através do ataque nucleofílico da anilina sobre a acroleína, levando a formação de uma série de intermediários abertos; após o intermediário carbocátion sofre ciclização intermolecular, seguida da retomada da aromatização do anel benzeno e desidratação, e por fim, através da ação do nitrobenzeno, a quinolina é formada pela aromatização do sistema como um todo (Esquema 2) (Da Silva, 2006).

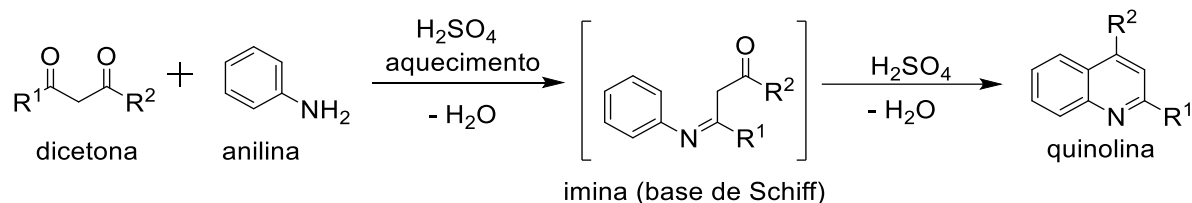


Esquema 2: Mecanismo geral da síntese de Skraup

Fonte: Elaborado pelo autor



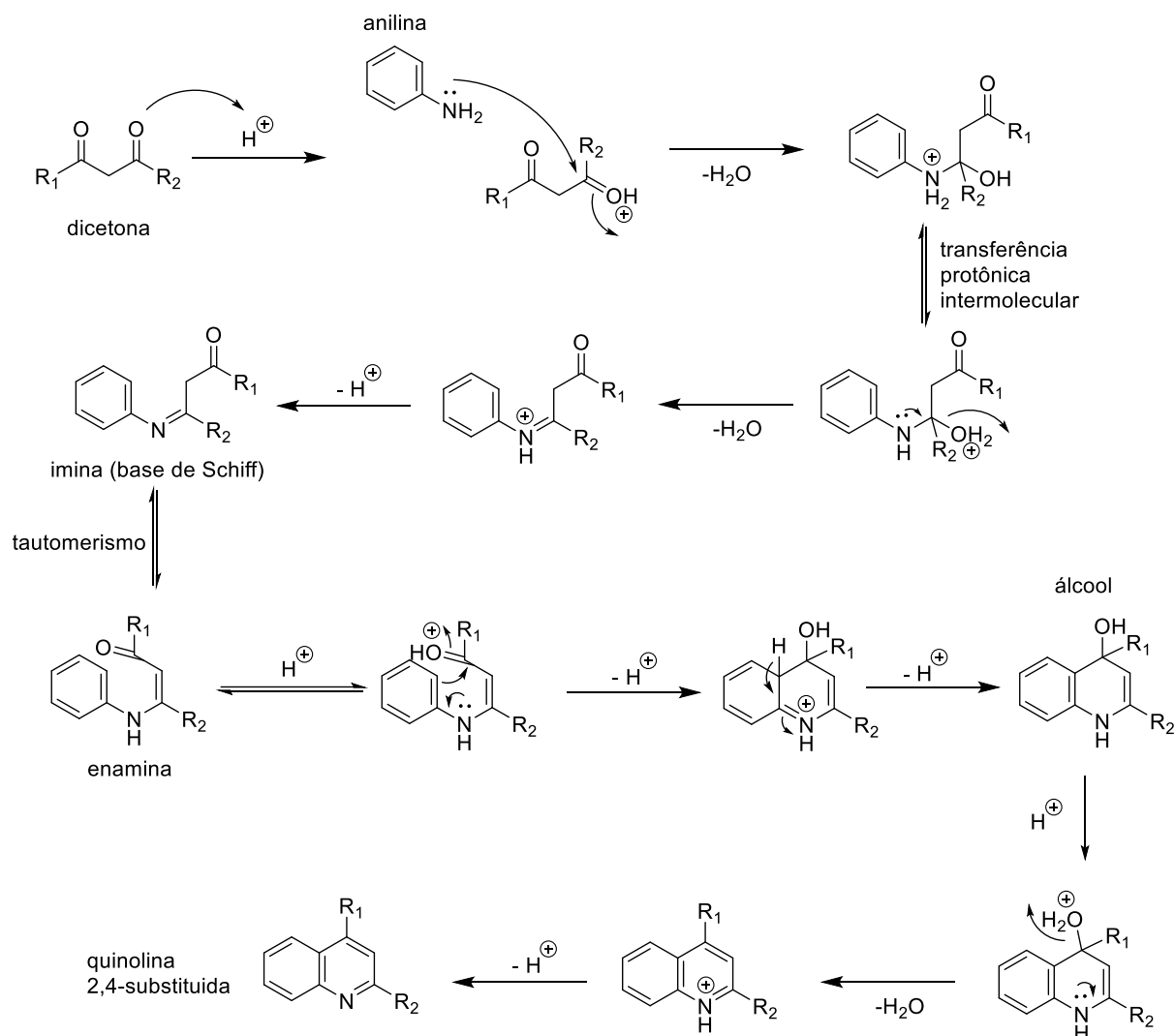
Dentre as reações que levam a quinolinas substituídas, há a síntese realizada por Combes em 1888 (Esquema 3), que corresponde a condensação de anilinas não substituídas com  $\beta$ -dicetonas, em meio ácido, como ácido sulfúrico sob aquecimento (Li, 2009).



Esquema 3: Síntese de Combes

Fonte: Elaborado pelo autor

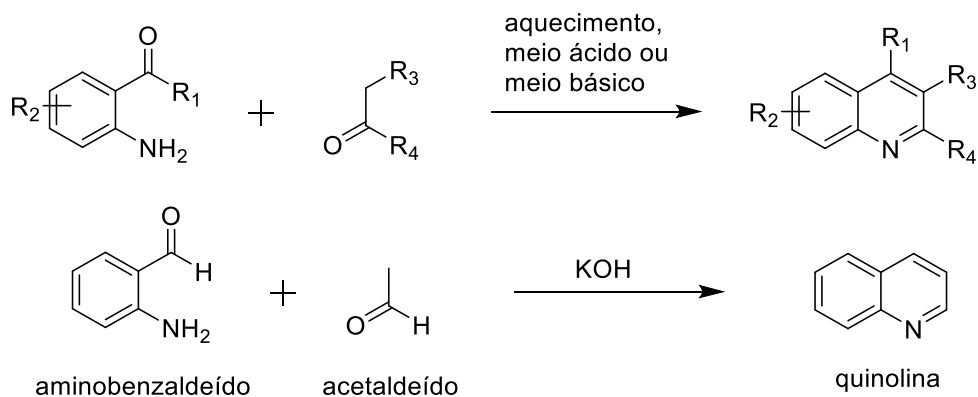
Em um primeiro momento o oxigênio da carbonila na  $\beta$ -dicetona sofre protonação e, então, ocorre uma adição nucleofílica pelo ataque da anilina, seguida por uma transferência protônica intramolecular e eliminação de água, gerando um intermediário, que ao sofrer desprotonação no átomo de nitrogênio leva a formação da imina, uma base de Schiff, que fica em equilíbrio químico dinâmico com seu isômero enamina (caso particular definido como tautomeria). Esta, por sua vez, é protonada pela ação do catalisador ácido, geralmente ácido sulfúrico concentrado, funcionando também como meio reacional. Após essa primeira etapa da síntese, ocorre a anelação da estrutura, seguida de uma transferência de prótons, que elimina a carga formal positiva presente no átomo de nitrogênio, gerando um álcool; este, então, é protonado, e a molécula sofre desidratação, resultando no produto desejado, uma quinolina 2,4-substituída (Esquema 4) (Li, 2009; Sloop, 2009).



Esquema 4: Mecanismo geral da síntese de Combes

Fonte: Elaborado pelo autor

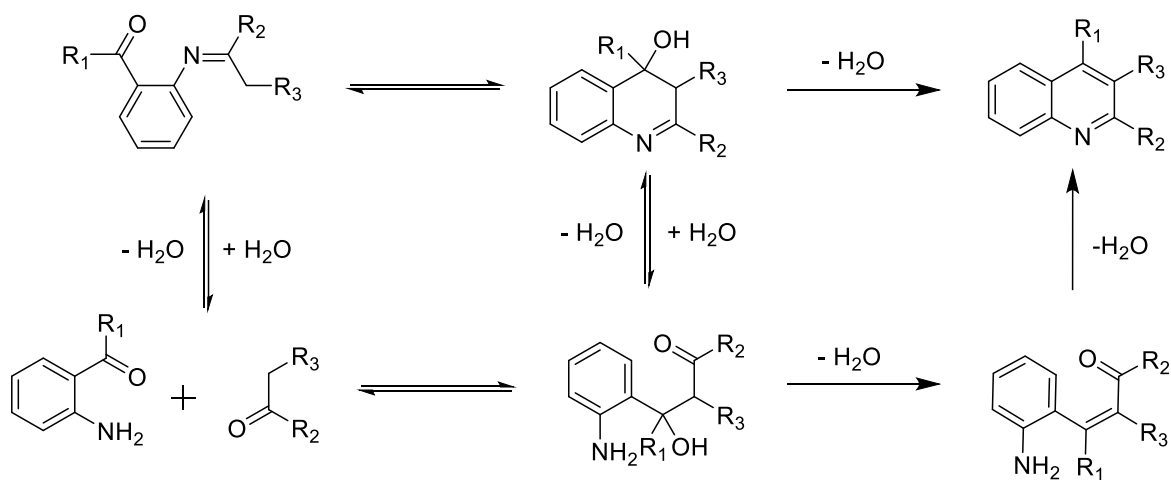
Há também a possibilidade de anilinas substituídas desempenharem o papel de reagente, como ocorre na reação de Friedländer (Esquema 5), realizada pela primeira vez em 1882, utilizando aminobenzaldeído (formilanilina) e acetaldeído em solução de hidróxido de sódio (Sharma *et al.*, 2017).



Esquema 5: Síntese de Friedländer

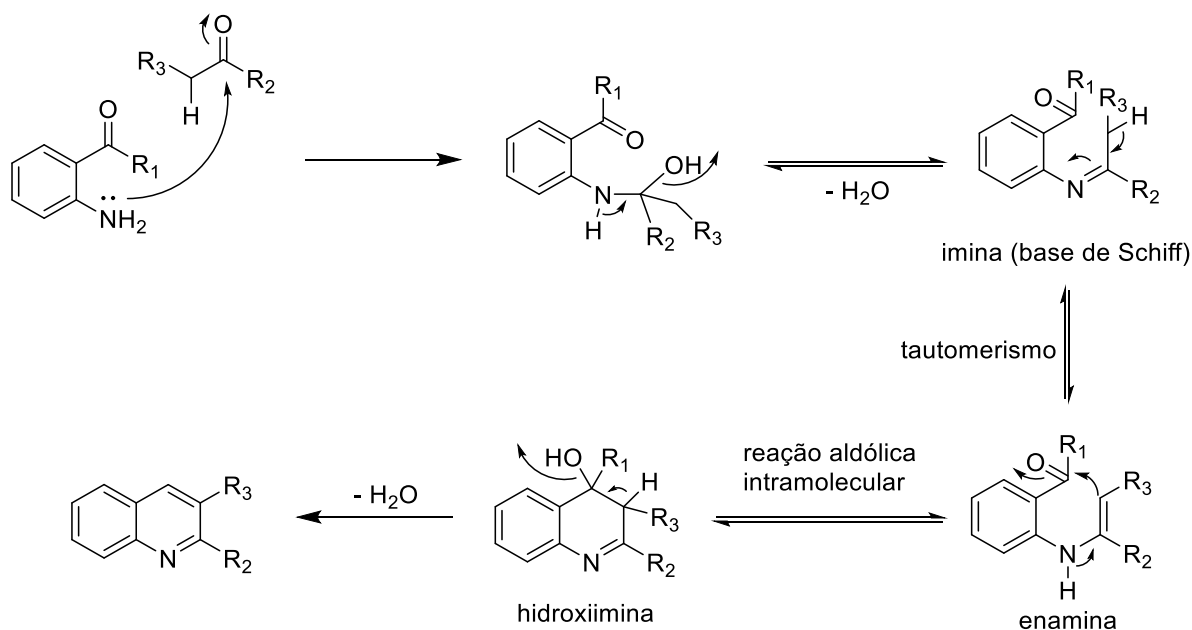
Fonte: Elaborado pelo autor

De uma forma geral, existem dois mecanismos propostos para a reação (Esquema 6). O primeiro deles é baseado na condensação, promovida por um ácido, uma base ou altas temperaturas, entre um composto aromático 2-amino substituído com um grupo carbonílico e um derivado carbonílico (aldeído, cetona) com um grupo  $\alpha$ -metileno reativo, levando a formação de uma base de Schiff, seguida por uma reação aldólica intramolecular gerando uma hidroxiiimina, que ao sofrer desidratação produz a quinolina (Esquema 7). O outro mecanismo consiste na formação de um intermediário aldólico através de uma condensação Aldol, que através de perdas de moléculas de água e ciclização, gera o produto desejado (Esquema 8) (Cheng *et al.*, 1982; Marco-Contelles *et al.*, 2009).



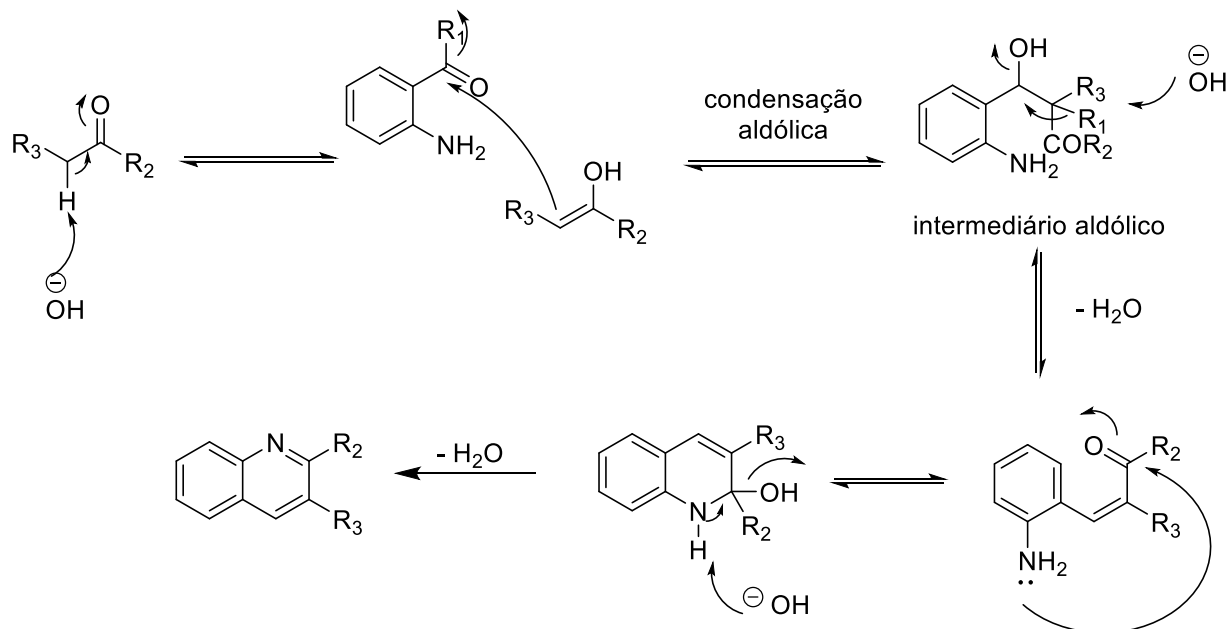
Esquema 6: Mecanismo geral da síntese de Friedländer.

Fonte: Elaborado pelo autor



Esquema 7: Mecanismo da síntese de Fried-laender através da primeira proposta

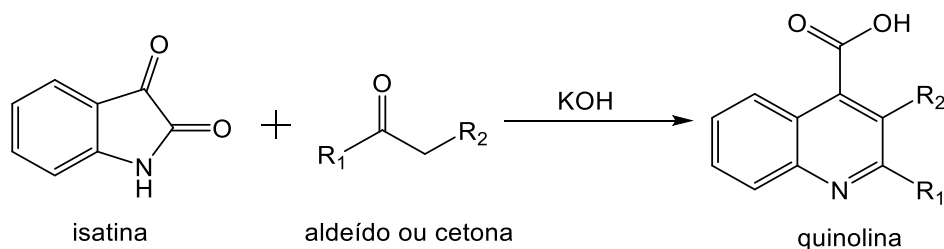
Fonte: Elaborado pelo autor



Esquema 8: Mecanismo da síntese de Fried-laender através da segunda proposta

Fonte: Elaborado pelo autor

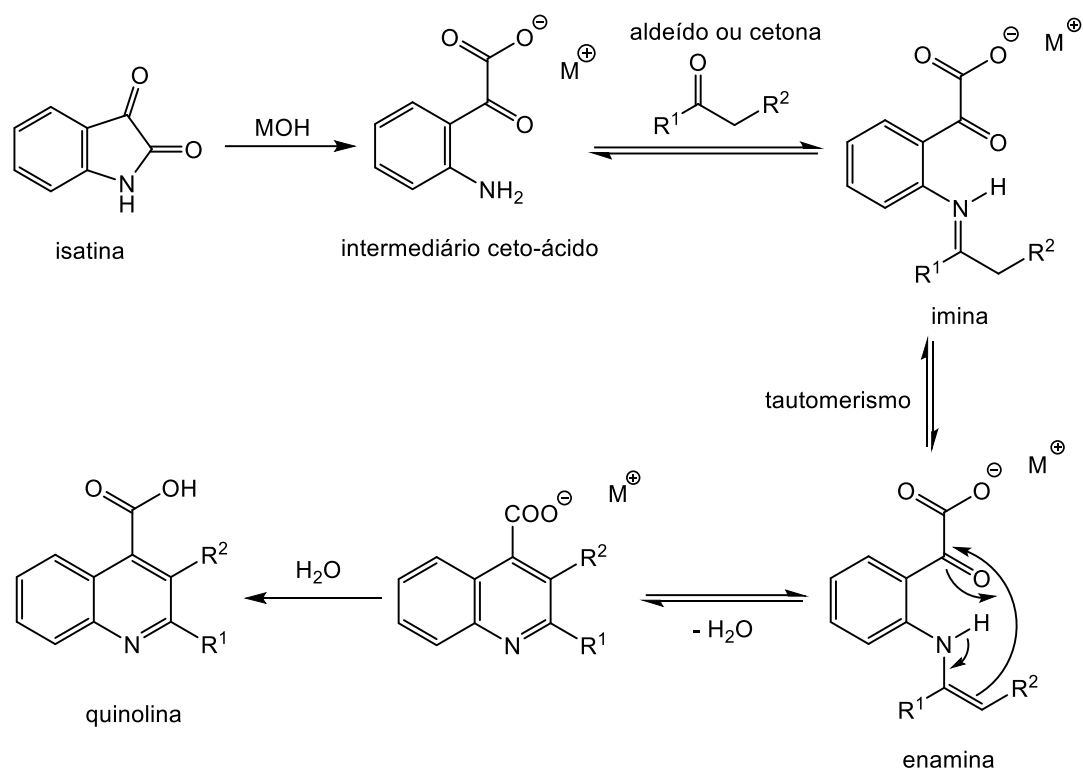
Além do uso de anilinas como material de partida para a formação de quinolina e seus derivados, outros reagentes podem ser utilizados, como ocorre na síntese de Pfitzinger, realizada em 1888, entre isatina e um composto carbonílico (cetona ou aldeído), na presença uma base (nucleófilo forte), geralmente hidróxido de sódio ou potássio, dando origem a ácidos quinolina-4-carboxílicos substituídos (Esquema 9) (Shvekhgeimer, 2004).



Esquema 9: Síntese de Pfitzinger

Fonte: Elaborado pelo autor

A reação inicia-se pela hidrólise da ligação amida da isatina por ação de uma base, como hidróxido de potássio, gerando um intermediário ceto-ácido, que se condensa com um composto carbonílico, ocorrendo a liberação de água e a formação de uma imina, em equilíbrio químico dinâmico com seu isômero enamina. A enamina por sua vez sofre ciclização e desidratação, sendo convertida em um sal de ácido 4-quinolinocarboxílico, que fornece a substância desejada em uma última etapa (Esquema 10) (Shvekhgeimer, 2004).



Esquema 10: Mecanismo geral da síntese de Pfitzinger

Fonte: Elaborado pelo autor

Há ainda outras rotas sintéticas, denominadas como clássicas, relatadas na literatura que tem a quinolina e seus derivados presentes no esqueleto principal de muitos compostos usados no campo medicinal, entretanto, mesmo que estas sejam eficientes e possam proporcionar bons rendimentos, há várias problemáticas em sua prática, principalmente levando em conta o viés ecológico e sustentável (Nainwal *et al.*, 2019). Estes métodos envolvem reagentes e resíduos tóxicos e perigosos, metodologias complexas em alta temperatura ( $>200^{\circ}C$ ), tempos de reação longos, meios fortemente ácidos e/ou oxidantes, formação de impurezas e subprodutos indesejados e difíceis de isolar, entre outros fatores que afetam a segurança do meio ambiente e do próprio operador responsável pela realização dos projetos (Yadaw *et al.*, 2022), além dos limites em relação a versatilidade dos compostos formados, em alguns casos (Kumar *et al.*, 2022).

Levando em conta esses fatos apresentados e a ampliação de pesquisas por métodos ambientalmente benignos no ramo da química orgânica sintética, torna-se imprescindível a incorporação de novas estratégias, que estão em constante evolução para proporcionar mudanças efetivas nos protocolos de obtenção de diversas substâncias (Nainwal *et al.*, 2019), no caso em questão de heterociclos quinolínicos bioativos.

Essa alteração pode ocorrer de várias formas, como pelo aumento do rendimento, da seletividade e da produtividade, pela economia de tempo e de energia (Yadaw *et al.*, 2022), pela adoção de processos e condições mais simples e verdes, pelo decréscimo do uso e da produção de compostos tóxicos, não renováveis (Kumar *et al.*, 2022). Essa mudança de paradigma que vem ocorrendo,

é muito importante para promover a proteção do meio ambiente e o bem da humanidade, principalmente considerando a degradação e a poluição ambiental ou as mudanças climáticas e o aquecimento global (Patel *et al.*, 2022).

#### 4. QUÍMICA VERDE

O aparecimento e o aumento de problemas ambientais com o decorrer dos anos, como por exemplo, a poluição do ar, do solo e da água, que em sua maioria são causados por ações humanas, tanto pelo crescimento do consumo em excesso e da produção desenfreada, que ainda gera o acúmulo de lixo, quanto pela alta demanda por recursos naturais, provocam modificações em todo sistema ambiental e implicam em risco a todos os seres vivos (Silva *et al.*, 2005). Esse cenário atual fez com que a química verde se tornasse cada vez mais relevante e presente, principalmente nas áreas industrial e acadêmica, devido sua constante busca pelo desenvolvimento e ampliação de técnicas mais sustentáveis (Corrêa *et al.*, 2009).

Esse novo ramo da química foi definido, pela primeira vez em 1991, como um “conjunto de princípios que reduzem ou eliminam o uso ou a geração de substâncias perigosas durante o planejamento, manufatura e aplicação de produtos químicos” por John Warner e Paul Anastas (Anastas *et al.*, 1998). Em 1993, a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) aprovou a criação da química verde, definindo-a como “invenção, desenvolvimento e aplicação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias perigosas”, sendo estas últimas referentes as nocivas ou tóxicas à saúde humana e ao meio ambiente (Woodhouse *et al.*, 2005).

A química verde é composta por uma série de conceitos para proporcionar uma mudança efetiva, levando em consideração o viés sustentável, na forma em que as instituições realizam seus processos e suas práticas nas cadeias produtivas, e uma melhoria em segurança, performance e eficiência dos produtos e dos métodos (Ramos, 2009).

Estes conceitos se baseiam, especialmente, no desenvolvimento de metodologias para evitar e reduzir: o uso de solventes inflamáveis e reagentes tóxicos, a geração de resíduos/dejetos e os gastos envolvidos em seus tratamentos, a emissão de poluentes, o uso de fontes não renováveis, o consumo de energia, a formação de produtos e subprodutos nocivos à saúde, entre outros (Ramos, 2009).

Com isso, várias ações podem ser adotadas pelos operadores, como: utilizar matérias-primas renováveis, reagentes inócuos ou alternativos, solventes inertes e seguros, aumentar a seletividade e a economia atômica, buscar por processos seguros com maiores rendimentos e com poucas impurezas, realizar os descartes adequadamente, e muitas outras que assegurem os tópicos mencionados (Lenardão *et al.*, 2003).

#### 4.1. PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE

Para que seu objetivo seja alcançado, a química verde se baseia em doze princípios fundamentais (Figura 10), sendo eles (Anastas *et al.*, 1998; Lenardão *et al.*, 2003):



Figura 10: Doze princípios fundamentais da química verde propostos por Anastas e Warner.

Fonte: Adaptado de De Marco *et al.*, 2019

1) Prevenção: evitar a formação de subprodutos nocivos e resíduos tóxicos para que não seja necessário tratá-los posteriormente, diminuindo gastos e o seu descarte na natureza;

2) Economia ou Eficiência Atômica: desenvolver metodologias sintéticas com o intuito de maximizar a incorporação dos átomos dos materiais de partida no produto final desejado;

3) Síntese Segura: reduzir a toxicidade através de metodologias sintéticas que não utilizam e geram substâncias nocivas à saúde humana e ao meio ambiente;

4) Desenvolvimento de Produtos Seguros e Eficientes: planejar a formação de produtos com a menor toxicidade possível e que não causem danos ao ambiente, após realizarem sua função de interesse;

5) Uso de Solventes e Auxiliares Seguros: evitar ao máximo o uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação/purificação, secantes, entre outros), e quando sua utilização for necessária, estas devem ser inofensivas, facilmente reutilizadas e/ou cujo descarte possa ser realizado sem impacto ambiental;

6) Busca pela Eficiência Energética: realizar processos e métodos sintéticos que diminuam e otimizem o uso de energia, a fim de minimizar seus impactos ambientais e econômicos, e se possível, conduzi-los à temperatura e pressão ambientes;

7) Uso de Matéria-Prima de Fontes Renováveis: priorizar a utilização de matérias-primas provenientes de fontes renováveis ou de materiais reciclados no desenvolvimento de novas tecnologias e processos;

8) Evitar a Formação de Derivados: minimizar ou evitar a derivatização desnecessária e metodologias que envolvam o uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, ou qualquer modificação temporária da molécula por processos físicos e/ou químicos, já que estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos e subprodutos indesejáveis;

9) Catálise: dar preferência por reagentes catalíticos, os mais seletivos possíveis, ao invés de estequiométricos, com o intuito de aumentar o rendimento do processo, e reduzir o tempo reacional e a possibilidade de formação de um subproduto indesejado;

10) Desenvolvimento de Produtos Degradáveis: elaborar compostos biocompatíveis, que após cumprirem suas funções, não permaneçam no ambiente e degradem de maneira inócua, com possibilidade de serem reciclados pela própria natureza;

11) Monitoramento e Controle de Processos em Tempo Real: corrigir problemas, detectar a possibilidade de substâncias tóxicas e resíduos antes de sua geração e prevenir a poluição, por meio de análises contínuas e constantes utilizando metodologias analíticas

12) Química Intrinsecamente Segura para a Prevenção de Acidentes: escolher substâncias e metodologias que minimizem o risco de acidentes em potencial, tais como vazamentos, contaminações, incêndios e explosões

Tendo em vista os princípios e os conceitos da química verde, fica claro sua importância no restabelecimento da qualidade e da segurança do meio ambiente e da saúde dos seres vivos, e no desenvolvimento sustentável em meio as transformações que a sociedade vem tomando por um processo de conscientização dos impactos causados por suas próprias ações (Da Silva *et al.*, 2005).

## 4.2. CATÁLISE

Dentre os postulados apresentados, a catálise está muito presente e mostra-se de extrema importância no ramo da química orgânica sintética, já que através do uso de catalisadores foi possível realizar reações e transformações, antes estabelecidas como difíceis e complexas, devido suas propriedades seletivas e efetivas na obtenção do produto de interesse (Ramos, 2009).

Essas substâncias, de forma geral, são capazes de direcionar e acelerar as reações por meio de um novo caminho reacional com uma energia de ativação menor, sem alterar a energia livre total de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ) e o equilíbrio termodinâmico, tendo, assim, apenas um efeito cinético (Figura 11) (Hagen, 2006).



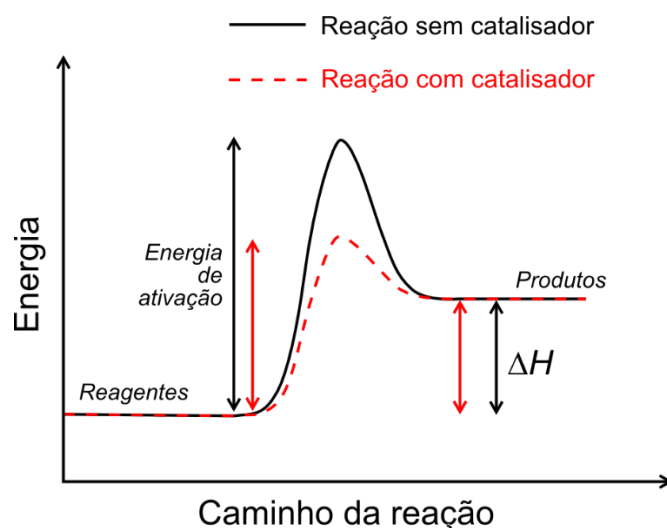


Figura 11: Exemplo de reação endotérmica ( $\Delta H > 0$ ) com e sem o uso de catalisador.

Fonte: Da Fonseca, 2016

A atuação do catalisador ocorre de maneira cíclica, pois após se combinar com os materiais de partida para a formação de compostos intermediários, que facilitam a geração dos produtos finais, ocorre sua regeneração estando apto para reiniciar o ciclo catalítico. Entretanto, mesmo que a vida útil do catalisador seja maior que a duração do ciclo reacional, sua atividade é limitada na prática, devido alterações durante o processo, tendo que ser regenerado ou até mesmo substituído (Figueiredo *et al.*, 1989).

Além da economia atômica ao utilizar catalisadores nos processos, também é possível empregar condições menos energéticas, ou seja, pressões e temperaturas inferiores, que levam à uma diminuição de consumo de energia, de complexidade fabril e da ocorrência de reações laterais ou secundárias, formando menos subprodutos/resíduos (Ramos, 2009).

A versatilidade da catálise torna-a capaz de ser usada em conjunto com diversas técnicas e equipamentos na área da síntese orgânica, como realizar reações por micro-ondas. Devido ao fato da irradiação incidente em nível molecular, esta técnica permitiu um rápido aquecimento, ativação seletiva de material, elevação da velocidade e diminuição dos custos (Doroshenko *et al.*, 2019).

Através desses conceitos baseados em fatores sustentáveis, a química sintética orgânica buscou, ao longo dos anos, trazer eficiência e eficácia nos processos de forma o mais ecológica possível, realizando alterações nos métodos e metodologias de obtenção dos produtos de interesse.

## 5. FUNCIONALIZAÇÃO DA LIGAÇÃO C-H

### 5.1. CONCEITOS GERAIS DA CONVERSÃO DE LIGAÇÕES C-H

Durante anos, muitos dos fármacos disponíveis no mercado eram provenientes de produtos naturais, obtidos tanto por modificação estrutural, quanto por síntese total. Entretanto a busca por substâncias mais complexas aliada com o

desenvolvimento de metodologias no ramo da química orgânica sintética e a propensão da indústria farmacêutica a questões financeiras fizeram com que os compostos sintéticos se tornassem a maior fonte de novos medicamentos, substituindo esse local ocupado anteriormente pelos produtos naturais (Da Silva, 2019).

Várias metodologias convencionais que se utilizavam de reações de substituição foram desenvolvidas, entretanto apresentam algumas desvantagens, como escopo limitado, baixa tolerância a grupo funcional, longo tempo reacional e uso de solventes/reagentes tóxicos e perigosos (Corio *et al.*, 2021). Um exemplo bem conhecido, são as reações de Friedel-Crafts, que ocorrem classicamente na presença de haletos orgânicos e metálicos, porém necessitam de condições drásticas, como fortes ácidos de Lewis e altas temperaturas, ou são limitadas quanto aos produtos desejados (Dantas, 2018).

Reações de acoplamento cruzado mostraram-se como uma forma alternativa desses compostos serem formados, contudo, ainda assim, apresentam algumas problemáticas, já que geralmente, para que ocorra a substituição, a posição do heteroaromático precisa ser ativada com um bom grupo de saída, como haletos e tosilatos (Dantas, 2018). Além disso, em muitos casos requerem condições adversas e etapas antecedentes para a síntese de reagentes organometálicos ou haletos orgânicos (Da Silva, 2019), representando desvantagens tanto pelos altos custos e toxicidade associados aos catalisadores metálicos usados quanto aos passos extras adicionados na rota sintética por conta da necessidade de uma pré-funcionalização dos substratos (Dantas, 2018).

Devido essas questões controversas e a preocupação em seguir os princípios da química verde, reações de funcionalização C-H surgiram como um novo meio para a formação ligações C-C ou C-heteroátomo sem que seja necessária uma funcionalização prévia dos componentes e das ligações envolvidas (Figura 12).

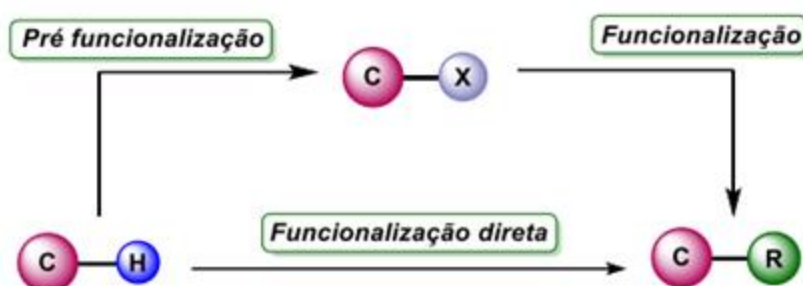


Figura 12: Representação genérica das reações de funcionalização C-H.

Fonte: Borges, 2022

Estas reações permitem uma maior economia atômica, de etapas e de recursos ecológicos (Corio *et al.*, 2021), redução da quantidade de resíduos, e como estas reações são capazes de tolerar uma série de grupos funcionais, vários compostos podem ser usados como substrato, o que implica na possibilidade de gerar substâncias mais complexas e bioativas (Gutkunst *et al.*, 2011), e mostra-se como um recurso mais vantajoso quando comparado com as reações de substituição e de acoplamento cruzado (Figura 13).

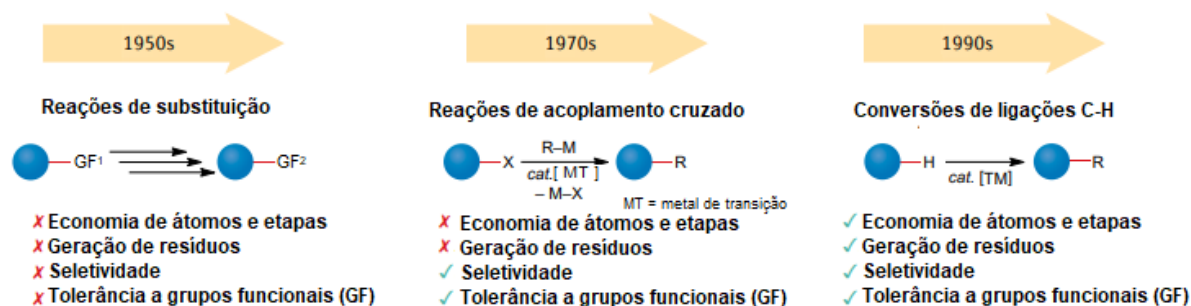


Figura 13: Progresso na síntese orgânica para formação de novas ligações

Fonte: Adaptada de Rogge *et al.*, 2021

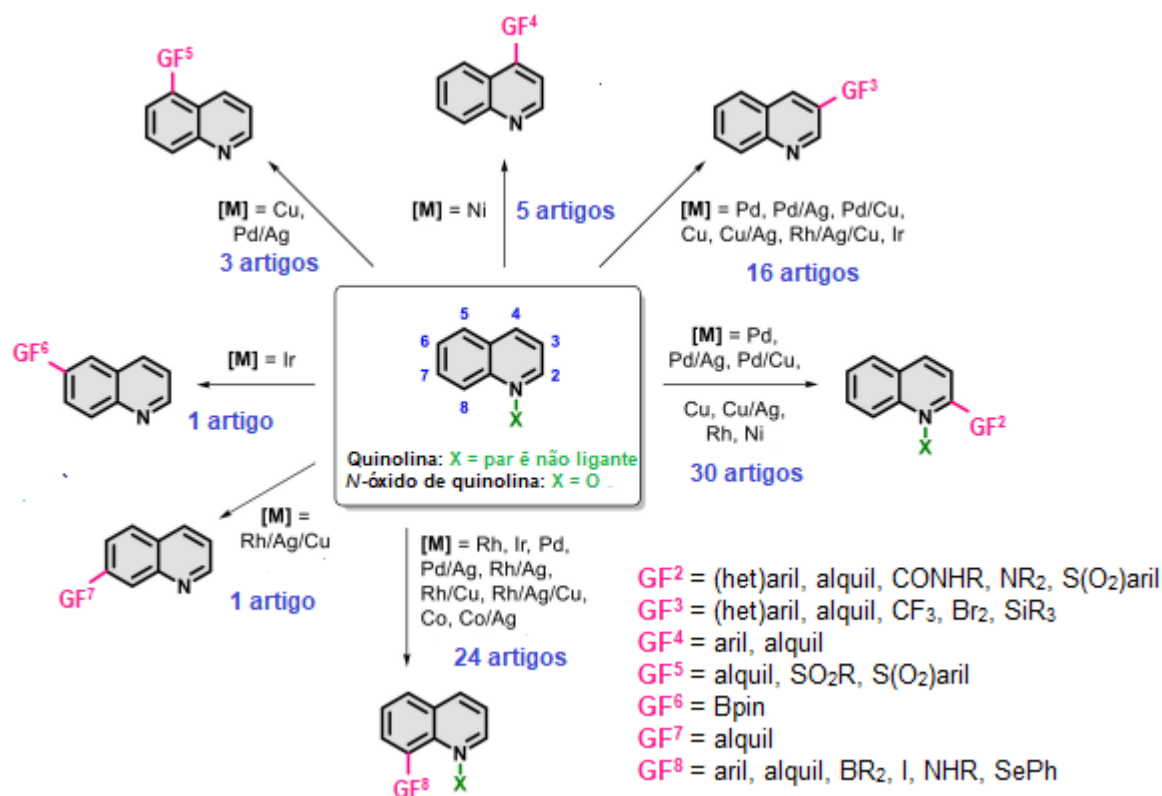
Em termos de conversão de ligações C-H em ligações com maior relevância sintética é possível identificá-las de duas formas: através de reações de funcionalização C-H e de ativação C-H. Esses termos comumente são definidos de acordo com o carbono ligado ao hidrogênio onde irá ocorrer o processo, podendo já estar ativado ou não (Borges, 2022).

No caso das reações de ativação C-H, estas são realizadas em ligações consideradas inertes, precisando, então, passar por uma ativação através de uma coordenação com o catalisador para que a conversão ocorra. Numa situação hipotética de reações que usam catalisadores metálicos, geralmente metais de transição, a ocorrência destas acontece dentro da esfera de coordenação do metal, sendo denominadas “*inner-sphere*” e levam a formação de uma ligação carbono-metal (Rogge *et al.*, 2021).

Já as reações de funcionalização C-H não precisam necessariamente dessa etapa que gera uma ligação carbono-metal, devido a possibilidade do catalisador auxiliar no aumento da reatividade de uma ligação que já possui reatividade intrínseca. O funcionamento desse processo ocorre, então, pela própria natureza do substrato, que é capaz de ampliar a reatividade da ligação de interesse, quando na presença de um catalisador, sendo denominadas “*outer-sphere*” (Rogge *et al.*, 2021).

## 5.2. USO DE METAIS DE TRANSIÇÃO NA ATIVAÇÃO E FUNCIONALIZAÇÃO DE LIGAÇÕES C-H

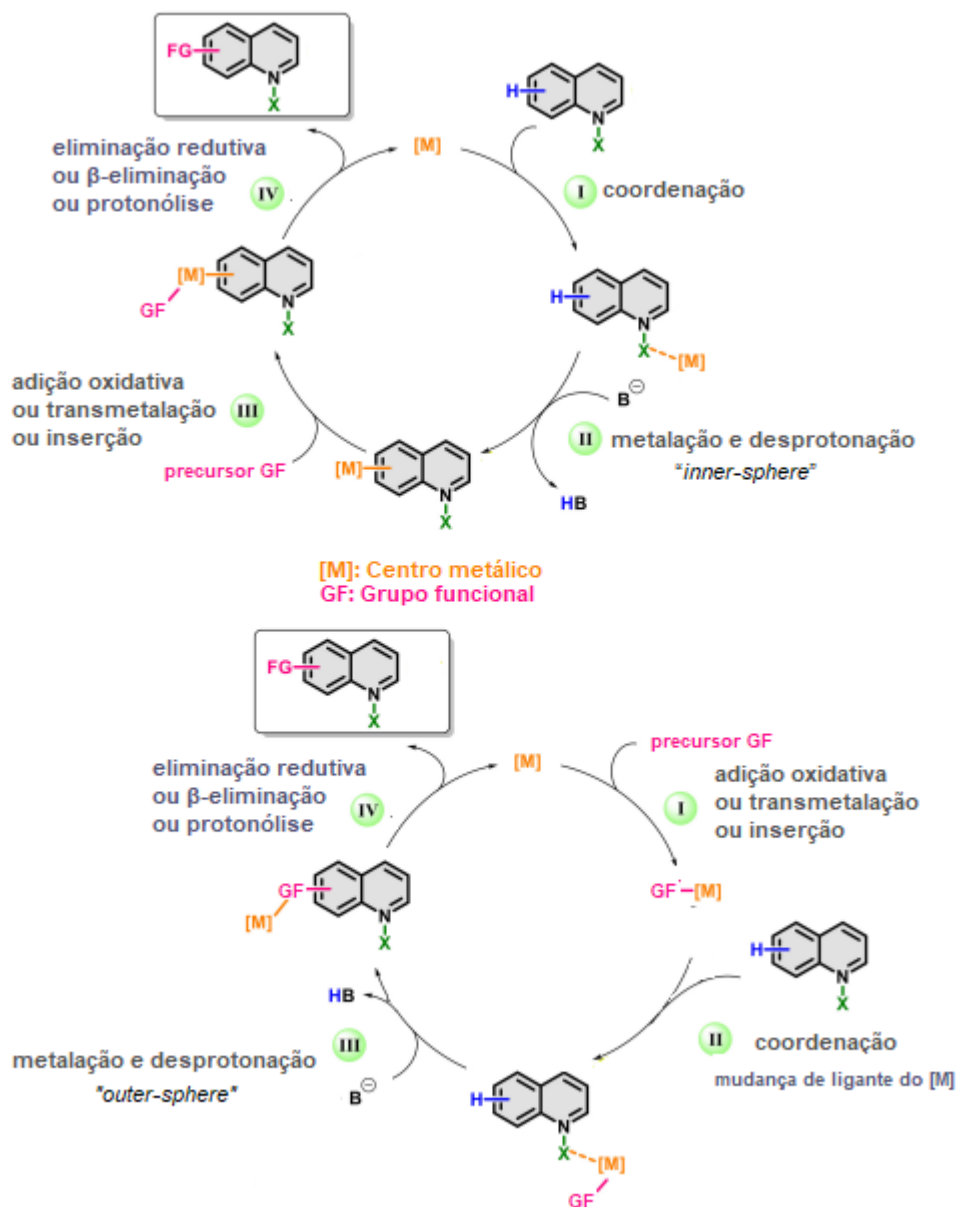
Algumas metodologias foram desenvolvidas e publicadas nos últimos anos em relação a síntese de quinolinas e seus derivados, formados pela inserção de diferentes grupos funcionais (GF), através da conversão direta e regioseletiva das ligações C-H utilizando metais de transição, como ródio, irídio, paládio, cobre ou combinações dos mesmos (Esquema 11) para controlar a reatividade intermolecular, e assim, ampliar essa característica intrínseca da ligação do substrato (Gutekunst *et al.*, 2011).



Esquema 11: Escopo da regioseletividade da ativação e funcionalização C-H de quinolinas e N-óxidos de quinolina.

Fonte: Adaptado de Corio *et al.*, 2021

Dependendo do metal de transição utilizado como catalisador da reação, um mecanismo pode ser evidenciado, porém de forma geral, praticamente todos possuem algumas etapas similares e intermediários, formados de acordo com a regioseletividade e a estrutura do substrato, semelhantes (Esquema 12) (Corio *et al.*, 2021).



Esquema 12: Mecanismo geral da ativação e funcionalização C-H de quinolinas e derivados.

Fonte: Adaptado de Corio *et al.*, 2021

No caso da ativação, comumente a primeira etapa envolve a coordenação do metal de transição com o substrato, quinolina ou *N*-óxido quinolina, tomado este como exemplo na inserção de um grupo direcionador, formando um complexo. A etapa seguinte corresponde à metalação e desprotonação (*“inner-sphere”*), ocorrendo a ativação da ligação C-H e geração de uma espécie organometálica, que pode ocorrer através de diferentes maneiras de acordo com a natureza do centro metálico, como adição oxidativa, transferência de eletrônica, metalação-desprotonação concertada, sigma-metátese ou substituição aromática eletrofílica. Na terceira etapa ocorre a inserção do grupo funcional (GF) no centro metálico dando origem a outro intermediário, podendo acontecer por adição oxidativa, transmetalção ou inserção metálica. Por fim, o produto desejado é obtido por meio de eliminação redutiva,  $\beta$ -eliminação ou protonólise, podendo precisar da presença

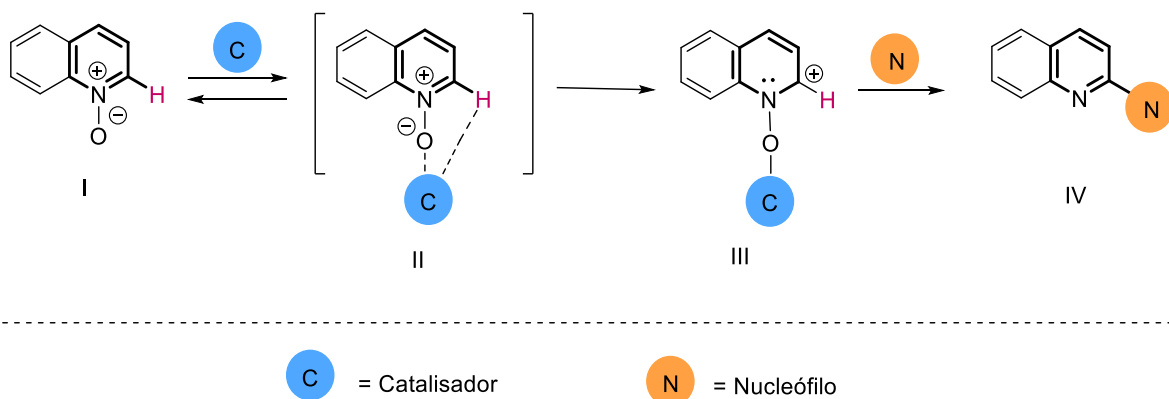
de agente oxidante, e levando também a regeneração do catalisador (Corio *et al.*, 2021).

Já no caso da funcionalização, geralmente é dito que algumas mudanças podem ocorrer no fluxo de etapas, em um primeiro momento ocorre adição oxidativa, transmetalção ou inserção, entre o centro metálico e o grupo funcional, para posteriormente este coordenar com o substrato. A etapa seguinte corresponde à metalção e desprotonação (“*outer-sphere*”), mas como a ligação já se encontra ativada, não ocorre no centro metálico. Por fim, o produto de interesse é obtido por meio de eliminação redutiva,  $\beta$ -eliminação ou protonólise, que pode também precisar da presença de agente oxidante, e leva a regeneração do catalisador (Roudesly, 2018).

Uma consideração importante a ser notada é que faz-se necessário, em muitos casos, a presença de um grupo direcionador com o objetivo de orientar a posição onde ocorrerá a conversão, de forma seletiva e controlada, através de uma mudança na reatividade (Gutekunst *et al.*, 2011).

A posição  $\alpha$ -nitrogênio (posição 2) do *N*-óxido de quinolina já possui uma reatividade intrínseca, devido ao fato de já ocorrer uma ativação prévia desta, resultante da presença do grupo diretor no anel aromático e da estrutura em si, o que facilita a desprotonação por conta da natureza ácida inerente a esse hidrogênio (Borges, 2022).

Assim, a funcionalização ocorre, genericamente, em um primeiro momento pela ativação do *N*-heterociclo I através da utilização de um catalisador, gerando um intermediário carbocátion III, que apresenta caráter eletrofílico e é capaz de reagir com diversos nucleófilos, que implica na formação do produto de interesse IV (Esquema 13).



Esquema 13: Representação geral simplificada da funcionalização de *N*-óxido de quinolinas.

Fonte: Adaptado de Borges, 2022

Por conta desse motivo, a maioria dos exemplos relatados corresponde a processos que ocorrem na posição 2 ou até na 8, já que as outras requerem um controle maior da seletividade e exploração de novas metodologias, porém alguns estudos estão presentes na literatura para contempla-las, como escolher ligantes volumosos que beneficiem a metalção na posição 3 devido ao efeito trans, introduzir um grupo direcionador não removível para alcançar as posições 3 ou 5 e

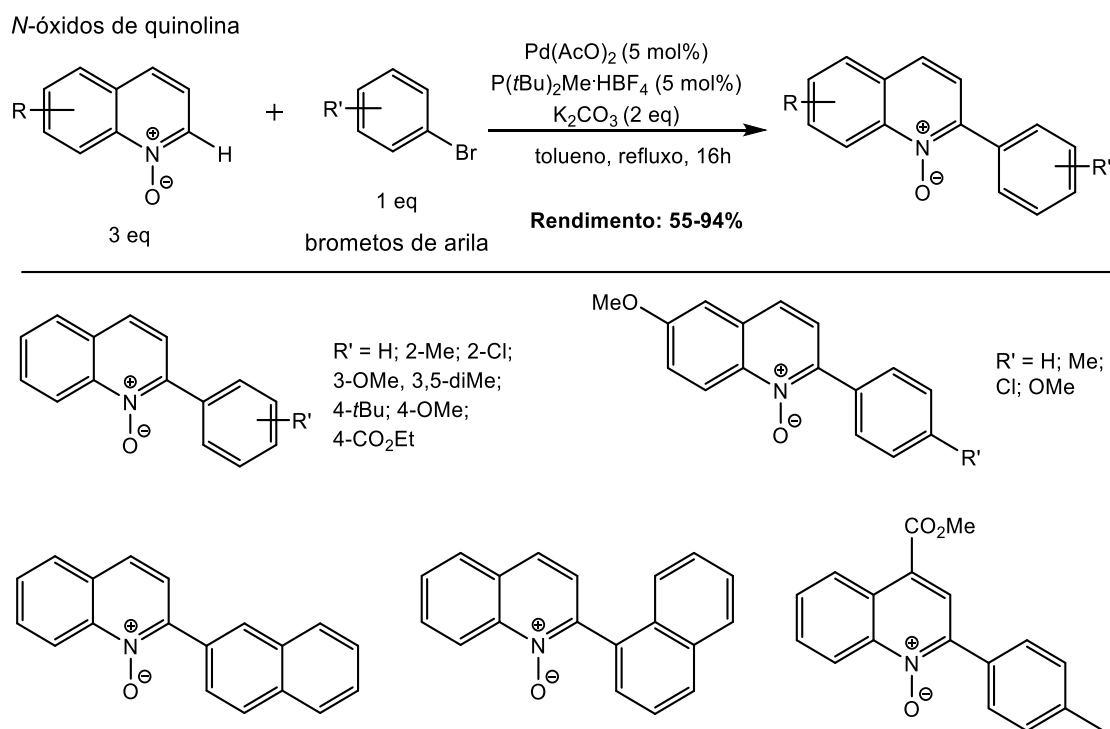
usar um ácido de Lewis para ampliar a polarização da ligação C-H (Corio *et al.*, 2021).

Alguns trabalhos que utilizam metais de transição como catalisadores no processo de conversão C-H em novas ligações C-C ou C-heteroátomo podem ser exemplificados, como o projeto realizado em 2009 pelo grupo de Fagnou, que realizou uma arilação catalisada por paládio, utilizando brometos de arila e vários azinas e azóis para dar origem ao produto de acoplamento (Campeau *et al.*, 2009).

Após uma série de testes, tanto de solventes quanto de ligantes ou quantidade dos componentes da reação, a condição otimizada foi definida como: um sistema catalítico integrado por Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq), *N*-óxido de quinolina e seus derivados com grupos doadores e receptores de elétrons (3 eq), brometos de arila com diferentes grupos funcionais e padrões de substituição (1 eq), di-*t*-butil -tetrafluoroborato de metilfosfônio (5 mol%) em tolueno e refluxo por 16h, levando a rendimentos de 55-94% (Esquema 14) (Campeau *et al.*, 2009).

O mecanismo descrito pelos autores se assemelha com o modelo mostrado anteriormente, envolvendo metalação-desprotonação concertada (CMD) através da desprotonação pelo acetato, adição oxidativa (OA) e eliminação redutiva (RE) (Sun *et al.*, 2010).

Além disso, após o produto final formado, é possível realizar uma desoxigenação na porção do *N*-óxido usando Pd/C (10 mol%) e formato de amônio (10 eq) em metanol à temperatura ambiente, gerando derivados quinolínicos com altos rendimentos (Corio *et al.*, 2021).



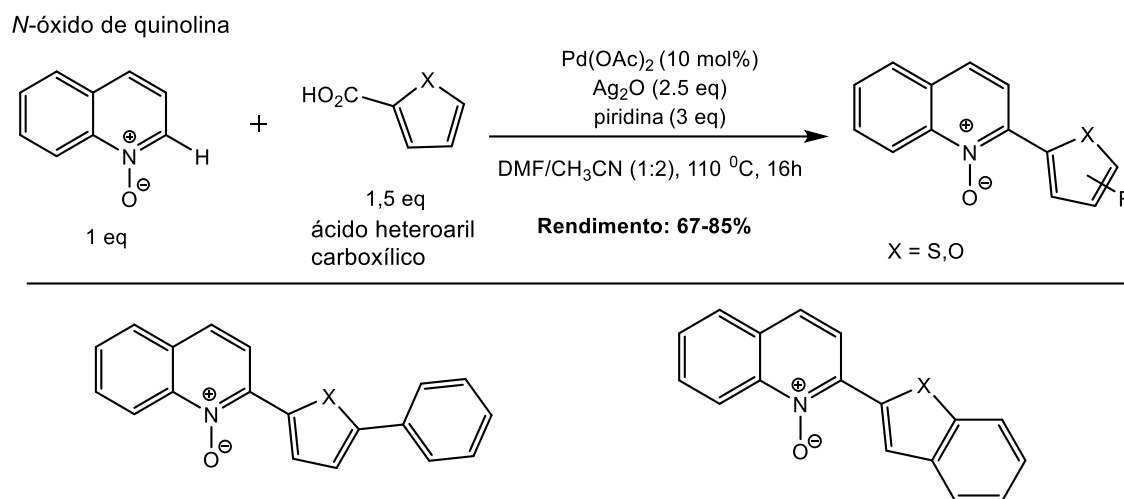
Esquema 14: Arilação C2 catalisada por Pd de *N*-óxidos de quinolina com brometos de arila.

Fonte: Adaptado de Campeau *et al.*, 2009

Em relação a inserção de um heterociclo, foi descrito em 2014 um acoplamento descarboxilativo pelo grupo de Muthusubramanian, que após realizarem estudos com piridinas chegaram em uma condição que permitiu a utilização de quinolinas (Suresh *et al.*, 2014).

A reação foi avaliada utilizando *N*-óxido de quinolina e ácidos heteroaril carboxílicos como substratos. Após a realização de vários testes com catalisadores, bases, ligantes/aditivos e solventes, foi definida a melhor condição reacional pelo uso de Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), Ag<sub>2</sub>O (2,5 equiv.) e piridina (3 equiv.) em uma solução de DMF/CH<sub>3</sub>CN (1:2) à 110 °C durante 16h, levando a rendimentos de 67-85 % (Esquema 15) (Suresh *et al.*, 2014).

O mecanismo apresentado pelos autores assemelhasse ao esquema geral mostrado, iniciando com uma descarboxilação do ácido heteroaril carboxílico por ação do Ag<sub>2</sub>O, seguida de transmetalração para formar intermediário Pd-grupo funcional, seguida de adição oxidativa e por fim uma eliminação redutiva gerando o produto desejado e Pd(0) que é reoxidado por espécies Ag(I) (Corio *et al.*, 2021).



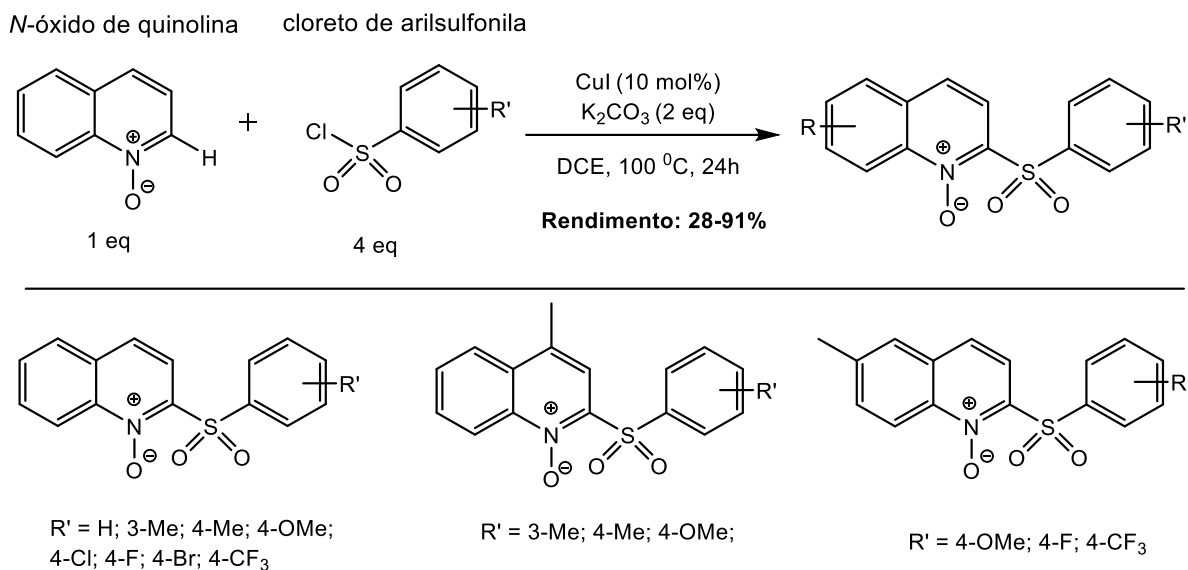
Esquema 15: Acoplamento descarboxilativo C2 catalisado por Pd de *N*-óxido de quinolina com ácidos carboxílicos.

Fonte: Adaptado de Suresh *et al.*, 2014

Além da possibilidade de formação de uma nova ligação C-C, há também relatos da formação de C-heteroátomo, como o trabalho de 2013 desenvolvido por Wu e colegas na obtenção de ligações C-S, através da sulfonilação de *N*-óxidos de quinolina com cloretos de arilsulfonila (Wu *et al.*, 2013).

A condição otimizada da reação envolve a utilização de *N*-óxido de quinolina e cloreto de arilsulfonila substituídos como materiais de partida, CuI (10 mol%) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em 1,2-dicloroetano (DCE) à 100 °C por 24 h, levando a rendimentos de 28-91 %. O mecanismo proposto pelos autores segue o caminho padrão já mostrado por uma sucessão padrão de AO/RE (Esquema 16) (Wu *et al.*, 2013).





Esquema 16: Sulfonilação C2 catalisada por Cu de *N*-óxidos de quinolina com cloretos de sulfonil.

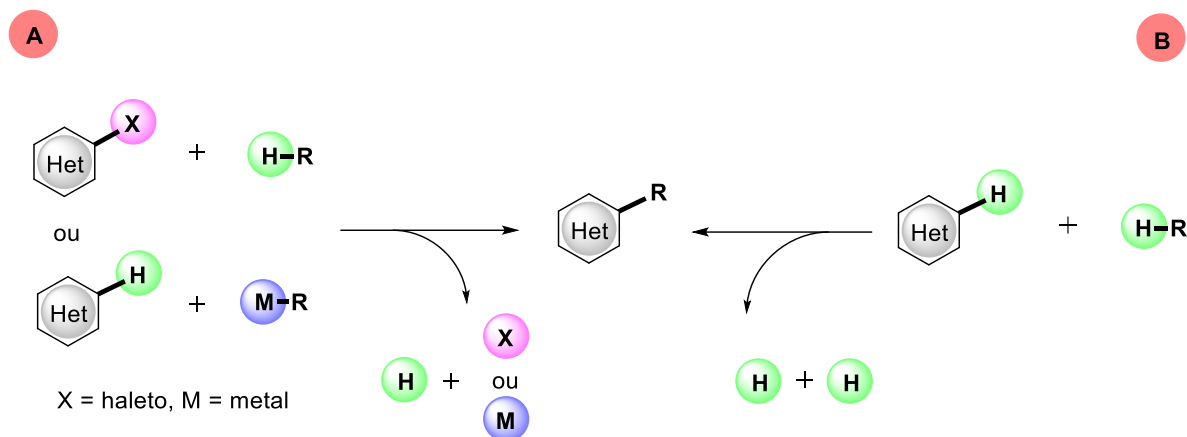
Fonte: Adaptado de Wu *et al.*, 2013

Há ainda uma série de outros exemplos que seguem essa mesma linha de raciocínio da ativação e funcionalização da ligação C-H, que podem utilizar diferentes metais de transição dos que foram apresentados ou inserir grupos funcionais em outras posições.

## 6. SÍNTESES ATUAIS ATRAVÉS DE FUNCIONALIZAÇÃO C-H POR METODOLOGIAS MAIS SUSTENTÁVEIS

Como mencionado anteriormente, mesmo que as sínteses definidas como clássicas sejam bem-sucedidas, elas afligem questões ecológicas e sustentáveis, por isso faz-se necessário a adoção de protocolos sintéticos modificados para atender tanto a demanda por moléculas diversas com atividade biológica utilizadas na produção medicamentos, produtos farmacêuticos/agroquímicos quanto a segurança do meio ambiente e da humanidade, fortemente influenciados pelos princípios da química verde (Kumar *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2005).

Além da utilização de metais de transição para a realização de funcionalização e ativação C-H, outros protocolos vêm sendo explorados, utilizando diferentes condições reacionais, como em fluxo, fotocatalise, catalisadas por iodo, por meio de catálise cooperativa, utilizando catalisadores recicláveis (Borges, 2022), entre outros que não necessitam passar pela etapa de pré-funcionalização (Esquema 17).



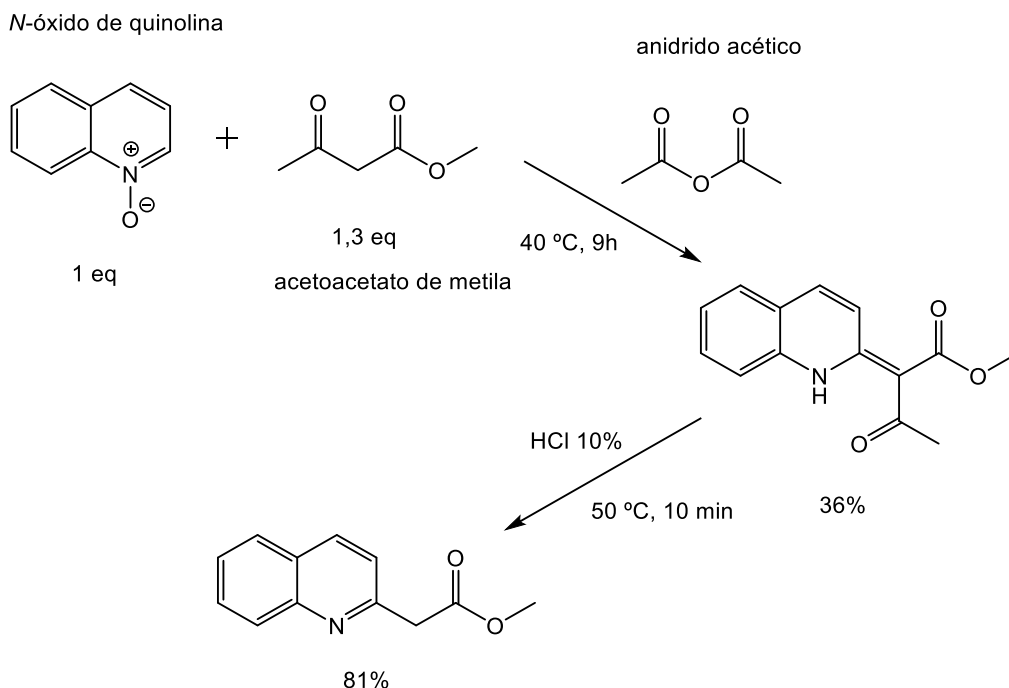
Esquema 17: A) Representação da formação de ligação C-C via pré-funcionalização do heterociclo com haletos ou organometálicos. B) Representação da formação de ligação C-C através da funcionalização direta de ligação C-H.

Fonte: Dantas, 2018

Diante dessa busca por métodos contendo menos etapas, com condições mais brandas, sustentáveis, econômicas e eficazes, e que possam ser aplicados em larga escala para a produção de novos medicamentos, ampliou-se a utilização de metodologias sintéticas que contemplem a funcionalização C-H.

Em 2012, Baruah e seus colegas realizaram estudos acerca de medicamentos antiepilépticos e diferentes protocolos para a obtenção de compostos com propriedades anticonvulsivantes, como os aminoácidos funcionalizados (FAAs) e seus análogos derivados de aminoácidos primários (PAADs) (Baruah *et al.*, 2012). Uma ampla gama de compostos PAADs foi realizada por diferentes metodologias, e dentre estas, duas destas utilizavam benzopiridinas como substratos, o que se mostrou interessante devido o contexto do projeto em questão.

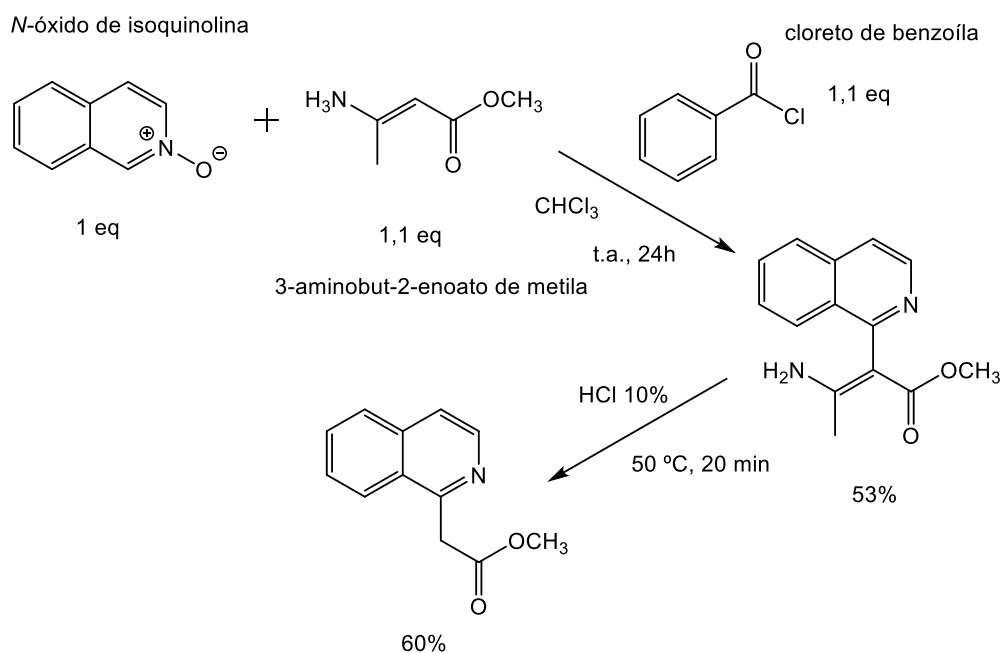
A primeira maneira de realizar a funcionalização C-H se dá pelo uso de acetoacetato de metila e *N*-óxido de quinolina em anidrido acético a 40 °C durante 9h, levando a formação do produto desejado com 36% de rendimento, e seguido por um tratamento ácido usando de uma solução de HCl 10% a 50 °C durante 10 minutos, gera um éster metílico com 81% de rendimento (Esquema 18) (Baruah *et al.*, 2012).



Esquema 18: Síntese direta de conversão C-H com *N*-óxidos de quinolina e acetoacetato metila.

Fonte: Adaptado de Baruah *et al.*, 2012

Já o outro método utilizou de *N*-óxido de isoquinolina e metil 3-aminobut-2-enoato como substratos, e cloreto de benzoíla em clorofórmio à temperatura ambiente durante 24 h, levando a formação do produto desejado com 53% de rendimento, e após, ao passar por um tratamento ácido usando de uma solução de HCl 10% a 50 °C durante 20 minutos, gerando um éster metílico com 60% de rendimento (Esquema 19) (Baruah *et al.*, 2012).

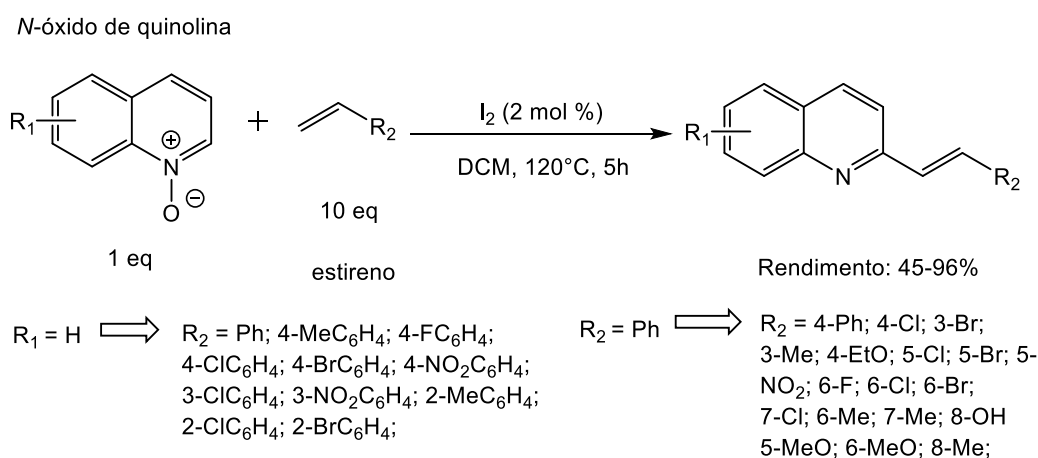


Esquema 19: Síntese direta de conversão C-H com *N*-óxidos de isoquinolina e metil 3-aminobut-2-enoato

Fonte: Adaptado de Baruah *et al.*, 2012

Em 2017, Zhang em conjunto com outros pesquisadores realizaram o estudo da aplicação de iodo como catalisador de funcionalizações C-H, devido sua baixa toxicidade e facilidade de tratamento e remoção em comparação com catalisadores metálicos, por exemplo (Zhang *et al.*, 2017).

Após a realização de testes de diferentes solventes, quantidades de componentes e tempo reacional, a síntese foi otimizada e seguiu para o escopo a partir da condensação de *N*-óxido de quinolina e estireno com substituintes doadores e receptores de elétrons, I<sub>2</sub> (2 mol%) em DCM (diclorometano) à 120°C durante 5h, levando a obtenção de compostos com rendimentos de 45-96% (Esquema 20) (Zhang *et al.*, 2017).



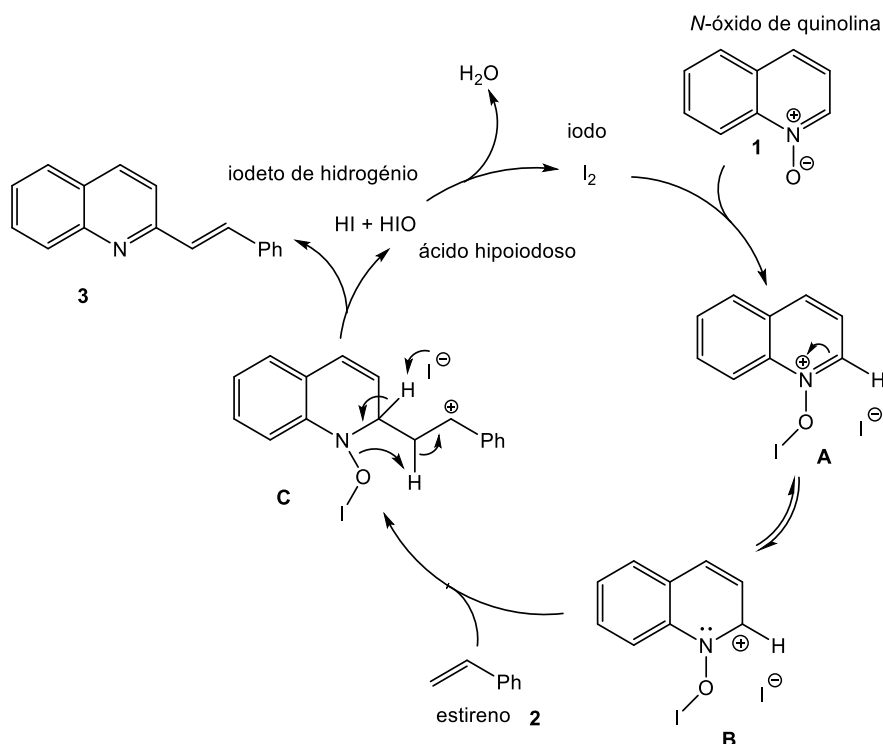
Esquema 20: Síntese direta de conversão C-H com *N*-óxidos de quinolina e estireno

Fonte: Adaptado de Zhang *et al.*, 2017

Através dos dados obtidos, foi observado que estirenos com grupos doadores de elétrons proporcionaram melhores rendimentos, o impedimento estérico não foi tão significativo em relação a diminuição da eficiência da reação, a utilização de alceno alifático não é adequada para este sistema, e a substituição de *N*-óxido de quinolina por *N*-óxidos de piridina ou quinolinas não resultam na formação do produto desejado (Zhang *et al.*, 2017).

O mecanismo foi proposto pelos autores com base nos resultados alcançados, utilizando de alguns estudos próprios e materiais da literatura (Zhang *et al.*, 2017).

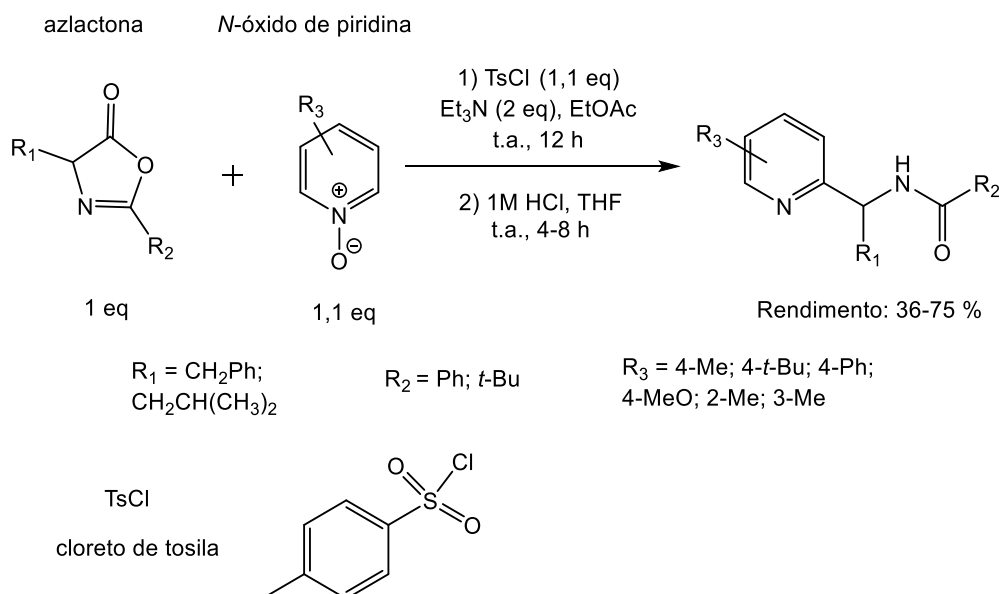
Em um primeiro momento, o átomo de oxigênio do *N*-óxido de quinolina foi atacado pelo iodo, levando à formação intermediário A, um sal de amônio quaternário, em seguida este é convertido no intermediário B através de uma delocalização da dupla, neutralizando a carga positiva do nitrogênio, que gera o intermediário C por meio de uma adição nucleofílica do estireno na posição 2. Por fim, o produto desejado é obtido através da captura dos H e da delocalização das ligações, levando a formação também de ácido hipoiodoso e de iodeto de hidrogênio, que ao sofrer oxidação pelo primeiro produz água e iodo, retornando ao próximo ciclo catalítico (Esquema 21) (Zhang *et al.*, 2017).



Esquema 21: Mecanismo proposto, por Zhang *et al.*, para a obtenção do composto quinolínicio utilizando I<sub>2</sub> como catalisador.

Fonte: Adaptado de Zhang *et al.*, 2017

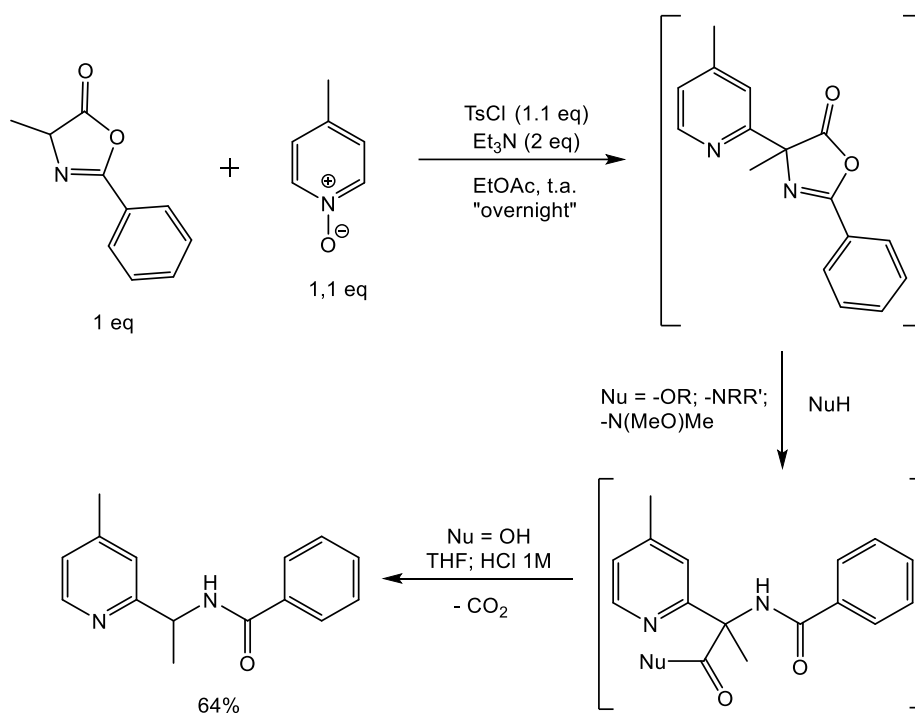
Em 2016, foi desenvolvida por Johnson e Marsden, uma nova síntese baseada em um acoplamento de azalactonas e *N*-óxidos de piridina substituídos, na presença de cloreto de *p*-toluenossulfonila (cloreto de tosila) e trietilamina em acetato de etila à temperatura ambiente. Em seguida ocorre a abertura do anel do intermediário e descarboxilação na presença de uma solução de HCl 1M e THF, com duração de 4-8h dependendo do substrato, até seu consumo total, levando a rendimentos globais, incluindo casos de formação de isômeros, de 36-75% (Esquema 22) (Johnson *et al.*, 2016).



Esquema 22: Síntese direta de conversão C-H com *N*-óxidos de piridina e azlactonas.

Fonte: Adaptado de Johnson *et al.*, 2016

Através dos estudos para a otimização da reação foi observado que o cloreto de toсила atua como um bom agente ativador eletrofílico. Já na etapa seguinte, dentre a gama de nucleófilos, como álcoois, aminas primárias e secundárias e *N,O*-dialquil-hidroamilinas, que poderiam agir na abertura do anel do primeiro intermediário e por fim na descarboxilação do segundo intermediário piridilamino, a água (Nu = OH), na forma de solução de HCl 1M, é capaz de atuar em ambos os processos para a formação do produto desejado (Esquema 23) (Johnson *et al.*, 2016).



Esquema 23: Estudo realizado, por Johnson *et al.*, através da arilação/hidrólise descarboxilativa para a formação de amidoalquil piridina.

Fonte: Adaptado de Johnson *et al.*, 2016

Há ainda uma série de outros exemplos recentemente publicados na literatura ou que ainda estão em desenvolvimento para a obtenção de compostos químicos mais complexos através de metodologias de funcionalização C-H, que envolvam tanto questões sustentáveis quanto o interesse farmacêutico em suas atividades biológicas e futuras aplicações.

## 7. SÍNTESE DE COMPOSTOS QUINOLINICOS POR FUNCIONALIZAÇÃO C-H ATRAVÉS DE METODOLOGIAS ESTUDADAS

### 7.1. INTRODUÇÃO DE 1,3-OXAZOLINA-2-TIONAS (OXTs) COMO SUBSTÂNCIAS NUCLEOFÍLICAS INTERESSANTES

Há uma série de compostos que podem ser aplicados como nucleófilos em reações orgânicas, dentre eles, as 1,3-oxazolina-2-tionas vem ganhando atenção devido sua reatividade singular (Silva *et al.*, 2018).

As OXTs apresentam diferentes sítios reativos, que podem ser investigados, de maneira seletiva, a fim de obter heterocíclicos altamente funcionalizados. Compostos contendo este heterocíclico tem apresentado bioatividade interessante, se mostrando como potenciais inibidores enzimáticos, fúngicos e bacterianos (Figura 14) (Matsuo, 2017).

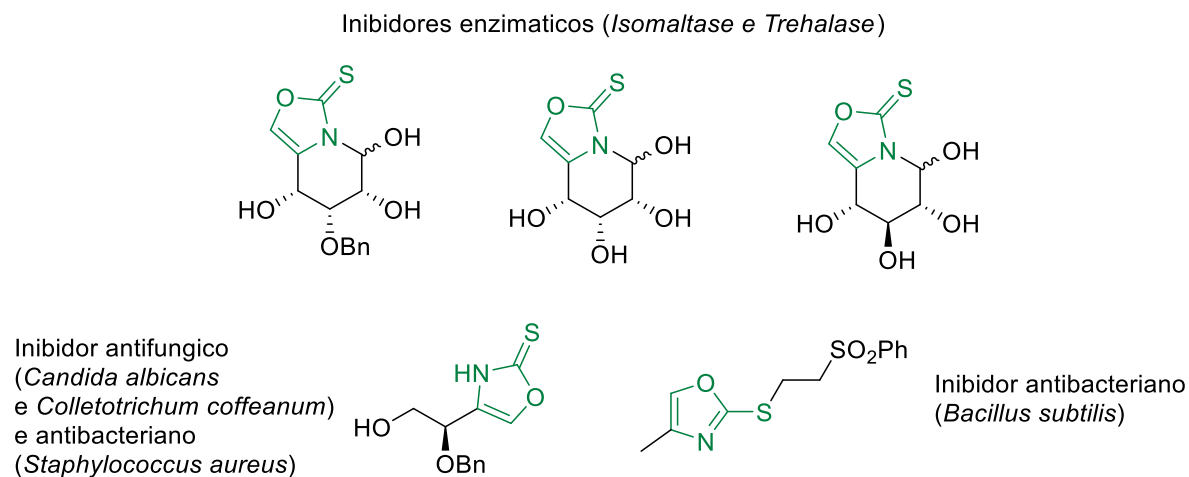
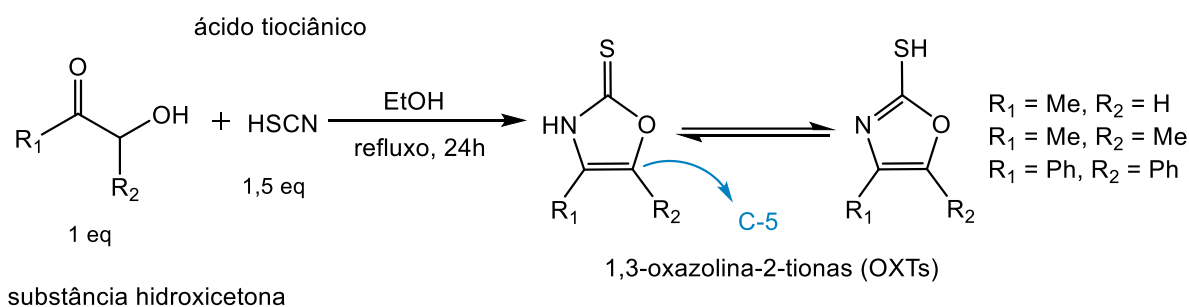


Figura 14: Exemplos de representantes de OXTs com potenciais atividades biológicas.

Fonte: Adaptado de Matsuo, 2017

Mesmo se configurando como um heterociclo simples, até a década de 80 se tem conhecimento apenas da metodologia descrita por Willems e Vandenberghe para a síntese de OXTs, que pode ser simplificada como a condensação de uma substância hidroxicetona com ácido tiocianico (Esquema 24) (Da Silva, 2009).



Esquema 24: Síntese de Willems e Vandenberghe para a obtenção de as OXTs.

Fonte: Adaptado de Da Silva, 2009

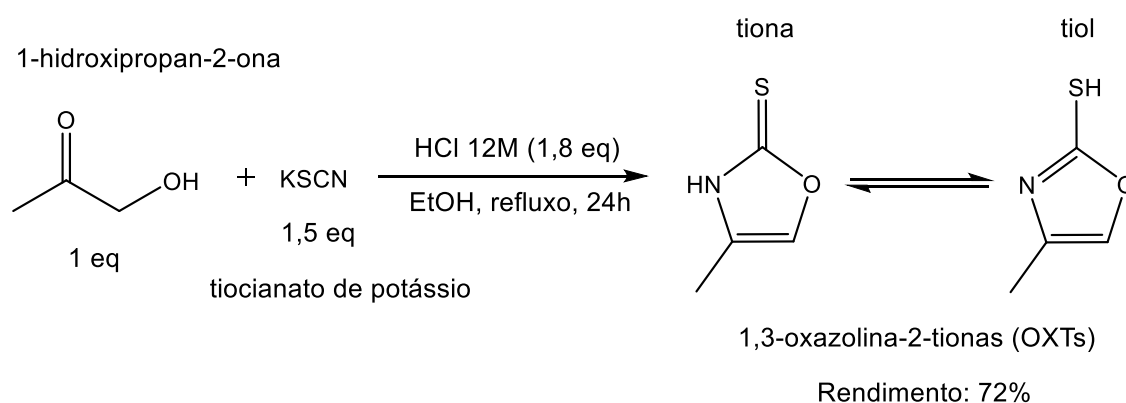
Um ponto a ser evidenciado é que na maioria dos trabalhos foi estudada a reatividade dos sítios dos átomos de enxofre e nitrogênio, como por exemplo em reações de alquilação do enxofre e acilação do nitrogênio, sendo ainda pouco investigada a reatividade em C-5, o que levou a um interesse na ampliação de seu emprego em sínteses orgânicas com o objetivo de obter novas ligações C-C de maneira eficiente e seletiva (Matsuo, 2017).

## 7.2. SÍNTESE DE DERIVADOS QUINOLÍNICOS A PARTIR DE *N*-ÓXIDO DE QUINOLINA E 4-METILOXAZOL-2(3*H*)-TIONA

Tendo em vista os trabalhos de funcionalização C-H apresentados anteriormente, principalmente no descrito por Johnson *et al.* (Esquema 21), onde foram empregadas azalactonas, foi proposto um estudo visando a síntese de novos derivados quinolínicos partindo de quinolinas *N*-óxido e e oxazol-2(3*H*)-tionas.

### 7.2.1. Síntese de materiais de partida

Para a síntese de 4-metiloxazol-2(3*H*)-tiona, utilizou-se de uma adaptação das condições relatadas por Willems e Vandenberghe, que envolve acetol (1-hidroxiopropan-2-ona), tiocianato de potássio e ácido clorídrico 12 M em etanol sob condições de refluxo, durante 24h (Da Silva, 2009), levando a formação do produto desejado, um sólido amarelo, com rendimento de 72% (Esquema 25).

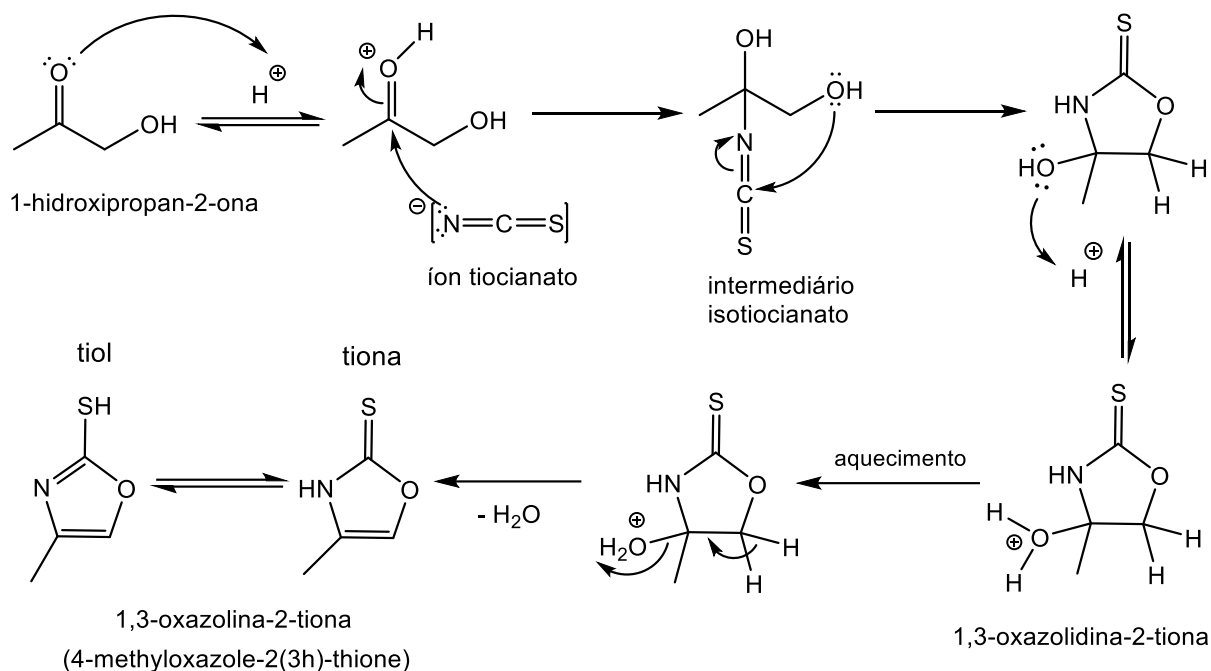


Esquema 25: Adaptação da síntese de Willems e Vandenberghe para a obtenção de 4-metiloxazol-2(3*H*)-tiona (OXT).

Fonte: Adaptado de Da Silva, 2009

O mecanismo proposto consiste na reação entre o íon tiocianato e a cetona previamente ativada em meio ácido (HCl), através de uma adição nucleofílica, levando a formação de um intermediário isotiocianato, que sofre ciclização com o  $\alpha$ -álcool (de sua própria estrutura). Em seguida, o composto cíclico, uma 1,3-oxazolidina-2-tiona (OZT), sofre eliminação de água, devido condições ácidas e térmicas, gerando o produto de interesse, uma 1,3-oxazol-2-tiona (OXT) (Esquema 26) (Da Silva, 2009).

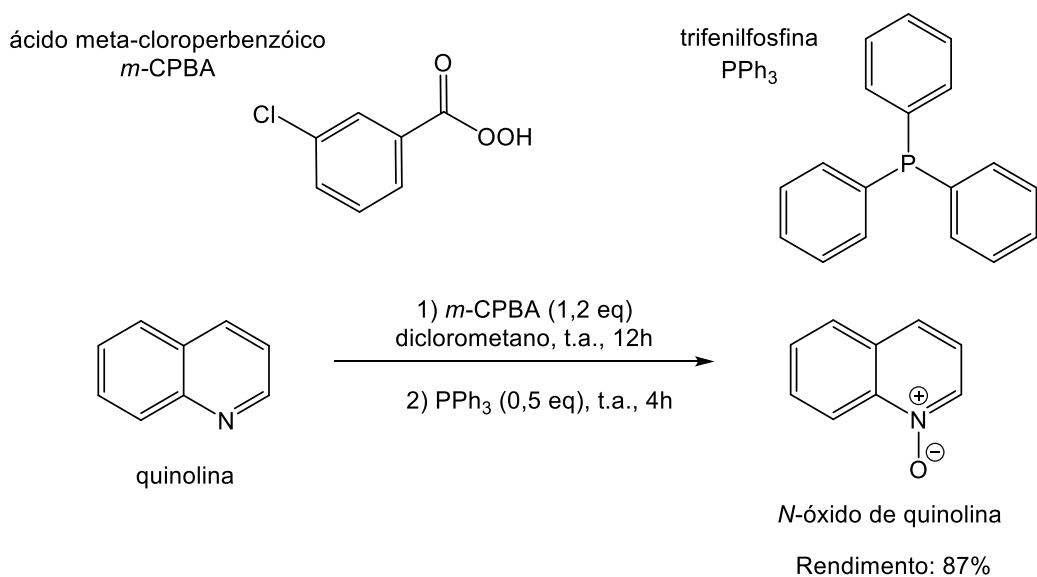




Esquema 26: Mecanismo proposto para a adaptação da síntese de Willems e Vandenberghe para a obtenção de 4-metiloxazol-2(3H)-tiona (OXT).

Fonte: Adaptado de Da Silva, 2009

Já o *N*-óxido de quinolina é obtido através da oxidação a quinolina realizada por *m*-CPBA (ácido *meta*-cloroperbenzóico) à temperatura ambiente durante 12h. Após esse período, foi adicionado PPh<sub>3</sub>, deixando a mistura reacional à temperatura ambiente por mais 4h, para que houvesse o consumo do agente oxidante (Popov *et al.*, 2022), levando a obtenção do produto de interesse com um rendimento de 87% (Esquema 27).



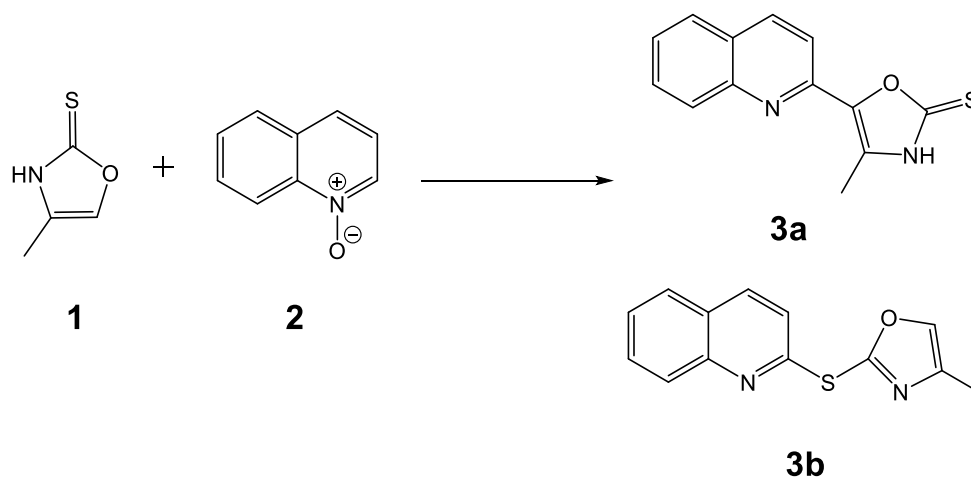
Esquema 27: Síntese de *N*-óxido de quinolina.

Fonte: Adaptado Popov *et al.*, 2022

Para verificar a formação de ambos os substratos, que serão usados na etapa seguinte, o andamento da reação foi acompanhado com o uso de cromatografia em camada delgada (CCD). Além disso para confirmar que o produto gerado foi obtido, após uma purificação por cromatografia em coluna das misturas reacionais dos dois processos, foram realizadas análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , que podem ter seus padrões consultados na literatura por se tratarem de compostos conhecidos (Anexos 1–4).

### 7.2.2. Comparação entre a aplicação de diferentes métodos de funcionalização C-H na nova síntese proposta

A partir dos dois materiais de partida obtidos, foi então realizado um estudo de caso através da aplicação das condições reacionais mostradas anteriormente em artigos publicados recentemente, realizando também algumas alterações a fim de formar o produto quinolínicos pela funcionalização C-H na posição 2 (Esquema 28).



Esquema 28: Proposta de estudo de caso da formação de compostos quinolínicos através de reações de funcionalização C-H.

Fonte: Elaborado pelo autor

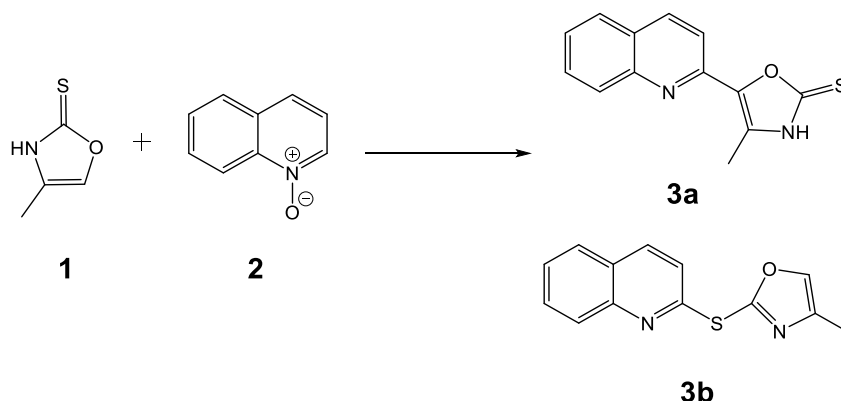
Um primeiro ponto a ser notado previamente é que a princípio havia sido sugerido apenas a formação do produto **3a** onde uma nova ligação C-C é gerada pelo método de funcionalização C-H, porém através de algumas análises realizadas, de RMN e de Espectrometria de massas (MS) (Anexos 5-12), e do próprio acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada, foi observado que dentre as substâncias formadas na mistura reacional, duas delas apresentavam espectros com algumas semelhanças, como sinais na região característica de aromáticos e da presença de um grupo metila, além de possuírem praticamente a mesma massa, o que levou a crer que a condensação dos substratos poderia ocorrer também através da formação de uma ligação C-S.

A proposta desse outro composto, denominado **3b**, apresentar uma nova ligação C-S ao invés de C-N deu-se por conta de estudos relatados na literatura (Matsuo, 2017; Da Silva, 2009; Varun *et al.*, 2015), que demonstram que o primeiro caso ocorre mais facilmente devido seu comportamento mais nucleofílico, que pode

ser explicado pelo par de elétrons não ligante do nitrogênio ser deslocalizado e pela existência de duas espécies no equilíbrio tautomérico, tiona e tiol, fazendo com que, no geral, a formação de uma nova ligação C-N ocorra de maneira mais seletiva e precisando de eletrófilos com grupos fortemente retiradores de elétrons (Da Silva, 2009).

A Tabela 1 a seguir mostra a exploração da reação para formação de compostos quinolínicos por diferentes metodologias.

Tabela 1: Condições reacionais e rendimentos para a obtenção dos compostos **3a** e **3b**



Entrada	2, n.º. equiv.	Condição reacional	Rendimento (%) <sup>a</sup>	
			3a	3b
1	1,2	TsCl (1,2 eq), Et <sub>3</sub> N (2 eq), EtOAc seco, t.a., 24 h	10	15
2	1,2	TsCl (1,2 eq), Et <sub>3</sub> N (2 eq), EtOAc seco, 70°C, 24 h	11	15
3	1,2	TsCl (1,2 eq), Et <sub>3</sub> N (2 eq), EtOAc seco, 110°C, 24 h	12	16
4	1	TsCl (2eq), Et <sub>3</sub> N (2 eq), EtOAc seco, 110°C, 24h	11	16
5	1	TsCl (2 eq), Et <sub>3</sub> N (2 eq), EtOAc seco, 110°C, 1:30 h (IMO)	12	16
6	1	TsCl (2 eq), Et <sub>3</sub> N (2 eq), THF seco, t.a., 24 h	14	18
7	1	TsCl (2 eq), Et <sub>3</sub> N (2 eq), THF seco, 110°C, 1:30 h (IMO)	21	28
8	1	TsCl (2 eq), Et <sub>3</sub> N (2 eq), Me-THF seco, 110°C, 1:30 h (IMO)	16	20
9	1	Ac <sub>2</sub> O (2 eq), 40°C, 9 h	7	10
10	1,2	Ac <sub>2</sub> O (2 eq), 40°C, 24 h	10	12
11	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl (1,5 eq), CHCl <sub>3</sub> , t.a., 24 h	11	14
12	1,2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl (1,5 eq), CHCl <sub>3</sub> , t.a., 24 h	11	14
13	1,2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl (1,5 eq), CHCl <sub>3</sub> , 110°C, 24h	14	16
14	1	I <sub>2</sub> (10 mol %), DCM, 110°C, 7 h	17	13
15	1	I <sub>2</sub> (10 mol %), DCM,	18	13

16	1,2	110°C, 1:30 h (IMO) I <sub>2</sub> (15 mol %), DCM, 110°C, 24h	23	17
17	1,2	I <sub>2</sub> (15 mol %), DCM, 110°C, 1:30 h (IMO)	29	18

Todas as reações foram realizadas com 1 (0,4 mmol) e 2 (0,4-0,48 mmol) em diferentes condições reacionais. <sup>a</sup> rendimento obtido após purificação por coluna cromatográfica.

Fonte: Elaborada pelo autor

Em um primeiro momento, no caso das entradas 1-8, foi realizado um estudo de possíveis alterações, como de solventes, equivalência dos substratos, temperatura e o método de processamento (convencional ou IMO), em relação à condição inicial da publicação que utiliza cloreto de tosila como catalisador. Dentre elas, a entrada 7 corresponde a mais eficiente, levando a um maior rendimento na formação do produto **3b**, entretanto, ainda assim, os substratos não reagiram totalmente, permanecendo ao final do tempo estipulado para o estudo da síntese, e outras substâncias foram formadas, mas não se mostraram interessantes, quando isoladas, em relação ao objetivo do projeto de explorar funcionalizações C-H.

As entradas 9-13, que utilizam de anidrido acético e cloreto de benzoila como catalisadores, se mostraram pouco eficientes para a obtenção dos compostos de interesse; além da maior parte do material de partida não reagir, há a formação de diversos subprodutos, que além de dificultarem o isolamento/purificação, também parecem se degradar rapidamente.

Já em relação as entradas 14-17, onde se utilizou do iodo como catalisador, foi observada uma mudança no corresponde majoritário dos compostos quinolínicos, levando a maiores rendimentos para **3a**. Diferente dos outros casos, o material de partida parece ter sido mais consumido, mostrando-se até como uma reação “mais limpa” em relação a menor quantidade de substâncias formadas, porém foi identificada, através de análises, que o principal produto gerado corresponde à quinolina, sem grupo direcionador ou passar pelo processo de funcionalização C-H.

Tendo em vista essas informações, foi possível entender quais desafios devem ser superados, como o aumento do rendimento através aprimoramento das condições reacionais ou até a possibilidade de seletividade na formação dos compostos, levando a obtenção separada, de acordo com a metodologia aplicada, de uma nova ligação C-C ou C-S. Assim, faz-se necessário o prosseguimento dos estudos e do desenvolvimento desse projeto a fim de obter esses compostos quinolínicos inéditos e realizar testes em relação sua bioatividade.

## 8. CONCLUSÃO

A química medicinal e a química orgânica sintética estão constantemente em busca do desenvolvimento da sociedade, principalmente através da produção de substâncias com atividades biológicas que possam originar diversos produtos farmacêuticos, agroquímicos e veterinários interessantes.

Neste contexto, o trabalho em questão mostra os motivos dos compostos, que apresentam a quinolina em sua estrutura, terem sido e ainda continuam sendo amplamente estudados, já que estão presentes em uma série de produtos naturais medicamentos tradicionais ou derivados sintéticos, esses *N*-heterocíclicos podem modificar, modular e otimizar diferentes propriedades de acordo com a necessidade.

Através das informações apresentadas em relação sua descoberta, obtenção por métodos denominados clássicos e a preocupação na atualidade em realizar processos mais sustentáveis e ao mesmo tempo eficientes e que sejam capazes de gerar moléculas mais versáteis e complexas, as metodologias de funcionalização C-H surgem como uma alternativa efetiva para cumprir essas exigências.

A proposta da formação de um produto inédito, partindo de *N*-óxido de quinolina e 1,3-oxazolona-2-tionas como substratos, por diferentes condições reacionais, baseadas em procedimentos já publicados na literatura, ainda precisa ser mais explorada e otimizada a fim de obter os compostos quinólicos com melhores rendimentos, assim como, seus derivados em um futuro escopo, para que assim seja possível introduzir o estudo de sua bioatividade e possíveis aplicações.

## 9. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 9.1. GENERALIDADES: EQUIPAMENTOS E REAGENTES

Os reagentes disponíveis comercialmente foram adquiridos na Sigma-Aldrich ou Alfa Aesar e, quando necessário, tratados de acordo com os procedimentos descritos na literatura.

A purificação dos produtos foi realizada por coluna cromatográfica flash, em que se utilizou sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck e sílica gel 60 A, 70-230 mesh AldrichCo. As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas em placas de sílica gel 60 F254 suportada em folhas de alumínio e reveladas sobre luz ultravioleta e/ou coradas em revelador de vanilina ácida.

O excesso de solvente do fim de cada etapa foi evaporado em evaporadores Buchi Rotavapor R-114 com banho BuchiWatherbath B-490.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foram registrados nos espectrômetros Bruker ARX 400 MHz. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais utilizou-se a seguinte abreviação: s (singleto), d (dubleto), dd (duplo dubleto), t (tripleto), m (multiplete).

As reações utilizando micro-ondas foram realizadas utilizando um equipamento CEM Discovery fazendo uso do sistema de resfriamento do equipamento em todas as reações.

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento da marca Waters (Xevo TQD Triple Quadrupole Mass Spectrometry).

### 9.2. PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE

#### 9.2.1. 4-metiloxazol-2(3H)-tiona (**1**): (Da Silva, 2009)

Em um tubo selado, 1-hidroxipropan-2-ona (0,342 mL; 5 mmol) e tiocianato de potássio (0,729 g; 7,5 mmol) foram dissolvidos em etanol (16 mL). Depois de resfria-lo, foi adicionado, cuidadosamente, ácido clorídrico 12 M (0,75 mL) e a mistura foi agitada sob refluxo durante 24 h em banho de óleo. Após esse tempo, foram adicionados pedaços de gelo no tubo selado para o resfriamento e realizou-se uma série de extrações, combinando as fases orgânicas; a primeira delas com acetato de etila (3 x 50 mL), depois com solução de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (50 mL), e por último com água (50 mL), seca utilizando  $\text{NaSO}_4$ . Após filtração e concentração sob vácuo, o resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando hexano/acetato de etila (1:1) como eluente para gerar o composto **1**, um sólido amarelo claro, com 72% de rendimento (0,415 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,08 (ls; 1H); 7,07 (s; 1H); 2,13 (s; 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178,6; 133,2; 126,7; 8,3.

### 9.2.2. *N*-óxido de quinolina (**2**): (Popov *et al.*, 2022)

Em um tubo selado, quinolina (0,610 mL; 5 mmol) e *m*-CPBA (1,03 g; 6 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (25 mL) e agitados à temperatura ambiente por 12h. Após esse tempo, foi adicionada trifenilfosfina, e a mistura agitada à temperatura ambiente por mais 4h. Foram realizadas extrações, combinando a fase orgânica, com acetato de etila (3 x 50 mL), e secas utilizando NaSO<sub>4</sub>. Após filtração e concentração sob vácuo, o resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando hexano/acetato de etila (1:1) como eluente para gerar o composto **2**, um sólido marrom claro, com 87% de rendimento (0,631 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 8,54 (d; *J* = 6,0 Hz; 1H); 7,86 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,78 – 7,72 (m; 2H); 7,63 (t; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,29 (dd; *J* = 8,5; 6,0 Hz; 1H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 141,4; 135,8; 130,6; 130,5; 128,8; 128,2; 126,5; 121,0; 119,7.

### 9.2.3. Compostos **3a** e **3b**

- Método 1: (Johnson *et al.*, 2016) Em uma solução contendo *N*-óxido de quinolina (0,058 g; 0,4 mmol), 4-metiloxazol-2(3*H*)-tiona (0,046 g; 0,4 mmol) e cloreto de tosila (0,152 g; 0,8 mmol) diluídos em THF seco (2,5 mL), foi adicionada trietilamina (0,111 mL; 0,8 mmol). A mistura foi agitada à 110 °C 1:30h sob irradiação de micro-ondas. Foram realizadas extrações, combinando a fase orgânica, com acetato de etila (3 x 50 mL), e secas utilizando NaSO<sub>4</sub>. Após filtração e concentração sob vácuo, o resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente para gerar os compostos **3a** e **3b**, sólidos amarelos, com 21% (0,020 g) e 28% (0,027 g) de rendimento, respectivamente.

- Método 2: (Baruah *et al.*, 2012) Em uma solução contendo *N*-óxido de quinolina (0,069 g; 0,48 mmol) diluído em anidrido acético (0,076 mL ;0,8 mmol), foi adicionada 4-metiloxazol-2(3*H*)-tiona (0,046 g; 0,4 mmol). A mistura foi agitada à 40 °C durante 24h em banho de óleo. Foram realizadas extrações, combinando a fase orgânica, com acetato de etila (3 x 50 mL), e secas utilizando NaSO<sub>4</sub>. Após filtração e concentração sob vácuo, o resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente para gerar os compostos **3a** e **3b** sólidos amarelos, com 10% (0,010 g) e 12% (0,012 g) de rendimento, respectivamente.

- Método 3: (Baruah *et al.*, 2012) Em uma solução contendo *N*-óxido de quinolina (0,069 g; 0,48 mmol), 4-metiloxazol-2(3*H*)-tiona (0,046 g; 0,4 mmol), diluídos em clorofórmio (2,5 mL), foi adicionado cloreto de benzoila (0,070 mL;0,44 mmol). A mistura foi agitada à 110 °C durante 24h em banho de óleo. Foram realizadas extrações, combinando a fase orgânica, com acetato de etila (3 x 50 mL), e secas utilizando NaSO<sub>4</sub>. Após filtração e concentração sob vácuo, o resultante foi

purificado por cromatografia em coluna usando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente para gerar os compostos **3a** e **3b**, sólidos amarelos, com 14% (0,014 g) e 16% (0,016 g) de rendimento, respectivamente.

- Método 4: (Zhang *et al.*, 2017) Em uma solução contendo *N*-óxido de quinolina(0,069 g; 0,48 mmol), 4-metiloxazol-2(3*H*)-tiona (0,046 g; 0,4 mmol), diluídos em diclorometano; (2,5 mL), foi adicionado iodo (0,007 g; 0,06 mmol). A mistura foi agitada à 110 °C durante 1:30h sob irradiação de micro-ondas. Foram realizadas extrações, combinando a fase orgânica, com tiosulfato de sódio pentaidratado e acetato de etila (3 x 50 mL), e secas utilizando NaSO<sub>4</sub>. Após filtração e concentração sob vácuo, o resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente para gerar os compostos **3a** e **3b**, sólidos amarelos, com 29% (0,028 g) e 18% (0,017 g) de rendimento, respectivamente.

4-metil-5-(quinolin-2-il)oxazol-2(3*H*)-tione (**3a**):

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (d; *J* = 8,7 Hz; 1H); 7,95 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 7,76 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,69 (t; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,60 (s; 1H); 7,51 (t; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,28 (d; *J* = 8,6 Hz; 1H); 2,27 (s; 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 154,2; 148,1; 139,3; 137,3; 132,0; 130,3; 128,7; 127,6; 126,6; 126,4; 120,5; 11,8.

4-metil-2-(quinolin-2-iltio)oxazol (**3b**):

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (d; *J* = 2,0 Hz; 1H); 8,44 (d; *J* = 2,0 Hz; 1H); 8,13 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 7,82 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,78 (t; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,60 (t; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,40 (s; 1H); 2,14 (s; 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 156,4; 153,0; 147,3; 140,6; 138,7; 137,1; 130,8; 129,3; 128,0; 127,8; 127,6; 123,2; 11,7.



## 10. REFERÊNCIAS

- Affeldt, R. F. Síntese e estudo fotofísico de novos heterociclos nitrogenados contendo fluoróforos benzazólicos, tese de mestrado em Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2011**
- Anastas, P. T.; J. Warner, C. Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press, New York, **1998**
- Bansal, R. K. Heterocyclic Chemistry, Ed 5, New Age International Publisher, **2010**
- Baruah, P. K.; Dinsmore, J.; King, A. M.; Salomé, C.; De Ryck, M.; Kaminski, R.; Provins, L.; Kohn, H. Synthesis, anticonvulsant activity, and neuropathic pain-attenuating activity of N-benzyl 2-amino-2-(hetero)aromatic acetamides. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3551–3564.
- Borges, N. M. M. Síntese de heterociclos nitrogenados através de reações de funcionalização C-H de azaarenos e avaliação da atividade antiparasitária, tese de doutorado, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, **2022**
- Campeau, L.-C.; Stuart, D.R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H.-Y.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M.; Fagnou, K. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Azine and Azole N-Oxides: Reaction Development, Scope and Applications in Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291–3306
- Cheng, C.-C.; Yan, S.-J. The Friedländer Synthesis of Quinolines, *Org. React.*, **1982**, *28*, 37–201.
- Collin, G.; Hoke, H. Quinoline and Isoquinoline. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH: Weinheim, **2000**
- Corio, A.; Gravier-Pelletier, C.; Busca, P. Regioselective Functionalization of Quinolines through C-H Activation: A Comprehensive Review, *Molecules*, **2021**, *26*, 5467.n
- Corrêa, A.G.; Zuin, V. G. "Química Verde: Fundamentos e Aplicações", Ed 1, EdUFSCar, São Carlos, **2009**
- Da Fonseca, B. T. Catalisadores. Disponível em:  
<https://www.infoescola.com/quimica/catalisadores/> Acesso em 22/09/2022
- Da Silva, E. T. Síntese e avaliação do efeito citotóxico de 4-aminoquinolinas contendo substituintes iminícos, tese de doutorado em Química e Biotecnologia, Universidade Federal do Alagoas (UFAL), Macéio, **2020**
- Da Silva, F. M.; De Lacerda, P. S. B.; Jones Junior, J. Desenvolvimento sustentável e química verde. *Quím. Nova*, **2005**, *28*, 103–110.
- Da Silva, L. E. Heterociclos aromáticos nitrogenados – Síntese e potencial quimioterápico, teses de doutorado em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, **2006**
- Da Silva, R. B. Síntese de Novos N-Heterociclos Fundidos Funcionalizados com Calcogênios, tese de doutorado em Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, **2019**

- Da Silva S. I. R. M., Carbohydrate-based 1,3-oxazoline-2-thiones as original bioactive structures. Synthesis and reactivity, tese de doutorado em Química, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Lisboa, **2009**.
- Dantas, J. A. Acilação e alquilação fotoquímica de heteroarenos utilizando diacetil, tese de mestrado, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, **2018**
- De Marco, B. A.; Rechelo, B. S.; Tófoli, E. G.; Kogawa, A. C.; Salgado, H. R. N. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharm. J.* **2019**, *27*, 1-8
- Doroshenko, A.; Budarin, V.; Mcelroy, R.; Hunt, A. J., Rylott, E.; Anderson, C.; Waterland, M.; Clar, J. Using in vivo nickel to direct the pyrolysis of hyperaccumulator plant biomass, *Green Chem.*, **2019**, *21*, 1236-1240
- Figueiredo, J. L.; Ramôa Ribeiro, F. Catálise Heterogénea; Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **1989**
- Gomtsyan, A. Heterocycles in drugs and drug Discovery, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2012**, *48*, 7–10
- Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. C–H functionalization logic in total synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1976–1991
- Hagen, J. Industrial Catalysis: A Practical Approach, Ed 2, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**
- Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 44247–44311.
- Hoffmann, A. W. Chemische Untersuchungen der organischen Basen im Steinkohlen-Theeröl (Chemical investigations of organic bases in coal tar oil), *Ann. Chem. Pharmacie*, **1843**, *47*, 76-78.
- Hoffmann, A. W. "Vorläufige Notiz über die Identität des Leukols und Chinolins" (Preliminary notice of the identity of leukol and quinoline), *Ann. Chem. Pharm.*, **1845**, *53*, 427-428.
- Jampilek, J. Heterocycles in Medicinal Chemistry, *Molecules*, **2019**, *24*, 3839
- Johnson, T. C.; Marsden, S. P. A convergent, umpoled synthesis of 2-(1-amidoalkyl)pyridines, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1–4
- Joule, J. A.; Keith, M. Heterocyclic Chemistry, Ed 5, John Wiley & Sons, **2010**
- Kalgutkar, A. S.; Driscoll, J.; Zhao, S. X.; Walker, G. S.; Shepard, R. M.; Soglia, J. R.; Atherton, J.; Yu, L.; Mutlib, A. E.; Munchhof, M. J.; Reiter, L. A.; Jones, S. C.; Doty, J. L.; Trevena, K. A.; Shaffer, C. L.; Ripp, S. L. Bioactivation liabilities associated with a nonpeptidyl thrombopoietin receptor agonist containing a 2-amino-4-arylthiazole motif. *Chem. Res. Toxicol.*, **2007**, *20*, 1954-1965
- Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications, Jonnalagadda *Molecules*, **2020**, *25*, 1909
- Kumar, A.; Dhameliya, T. M.; Sharma, K.; Patel, K. A.; Hirani, R. V. Environmentally Benign Approaches towards the Synthesis of Quinolines. *ChemistrySelect*, **2022**, *7*, e202201059
- Le, G.; Vandegraaff, N.; Rhodes, D. I.; Jones, E. D.; Coates, J. A. V.; Thienthong N.; Winfield, L. J.; Lu, L.; Li, X.; Yu, C.; Feng, X.; Deadman, J. J. Design of a series of bicyclic HIV-1

integrases inhibitors. Part 2: Azoles: Effective metal chelators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 5909-5912

Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. Green chemistry: os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quím. Nova*, 2003, 26, 123–129.

Li, L.-H., Niu, Z.-J., Liang, Y.-M. Organocatalyzed Synthesis of Functionalized Quinolines, *Chem. Asian J.* 2020, 15, 231 – 241

Li, J. J. Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications, Ed 5, Springer, 2009

Marco-Contelles, J.; Perez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E. Recent Advances in the Friedländer Reaction, *Chem. Rev.*, 2009, 109, 2652–2671

Matsuo, B. T. Organocatálise assimétrica e sistemas vinílogos: adição de 1,3-oxazolina-2- tionas a aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, tese de mestrado em Química, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, 2017

Mermer, A.; Keles, T.; Sirin, Y. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review, *Bioorg. Chem.*, 2021, 114, 105076.

Nainwal, L. M.; Tasneem, S.; Akhtar, W.; Verma, G.; Khan, M. F., Parvez, S.; Shaquiquzzaman, M.; Akhter, M.; Alam, M. M. Green recipes to quinoline: A review, *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 164, 121–170.

Patel, A.; Patel, S.; Mehta, M.; Patel, Y.; Patel, R.; Shah, D.; Patel, D.; Shah, U.; Patel, M.; Patel, S.; Solanki, N.; Bambharoliya, T.; Patel, S.; Nagani, A.; Patel, H.; Vaghasiya, Ji.; Shah, H.; Prajapati, B.; Rathod, M.; Bhimani, B.; Patel, R.; Bhavsar, V.; Rakholiya, B.; Patel, M.; Patel, P. A review on synthetic investigation for quinoline- recent green approaches, *Green Chem. Lett. Rev.*, 2022, 15, 337-372

Pissurno, A. P. R. Estudo sobre a síntese de lactonas quinolínicas, tese de mestrado em Ciência dos Materiais, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Ilha Solteira, 2017

Popov, K. K.; Campbell, J. L. P.; Kysilka, O.; Hošek, J.; Davies, C. D.; Pour, M.; Kočovský P. Reductive Amination Revisited: Reduction of Aldimines with Trichlorosilane Catalyzed by Dimethylformamide—Functional Group Tolerance, Scope, and Limitations, *J. Org. Chem.*, 2022, 87, 920–943

Ramos, M. A. F. A. C. “Química Verde” – potencialidades e dificuldades da sua introdução no ensino básico e secundário, tese de mestrado em Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009.

Rogge, T., Kaplaneris, N., Chatani, N.; Kim, J.; Chang, S.; Punji, B.; Schafer, L. L.; Musaev, D. G.; Wencel-Delord, J.; Roberts, C. A.; Sarpong, R.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A.; Johansson, M. J.; Ackermann, L. C–H activation. *Nat. Ver. Methods Primers* 2021, 1, 43

Roudesly, F.; Veiros, L. F.; Oble, J.; Poli, G. Pd-Catalyzed Direct C–H Alkenylation and Allylation of Azine N-Oxides. *Org. Lett.*, 2018, 20, 2346–235

Sharma, V.; Mehta D. K.; Das, R. Synthetic Methods of Quinoline Derivatives as Potent Anticancer Agents, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2017, 17, 1557-1572

Shvekhgeimer, M.G.-A. The Pfitzinger Reaction. (Review). *Chem. Heterocycl. Compounds*, 2004, 40, 257–294

Silva, F. M. Da, Lacerda, P. S. B. De, Jones Junior, J. Desenvolvimento sustentável e química verde. *Quím. Nova*, **2005**, *28*, 103–110.

Silva, S.; Matsuo, B. T.; da Silva, R. C.; Pozzi, L. V.; Correa, A. G., Rollin, P.; Zukerman-Schpector, J.; Ferreira, M. A. B.; Paixão, M. W. Organocatalyzed Asymmetric Vinylogous Addition of Oxazole-2(3H)-thiones to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones: An Additive-Free Approach for Diversification of Heterocyclic Scaffold. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 1701–1716.

Sloop, J. C. Quinoline formation via a modified Combes reaction: examination of kinetics, substituent effects, and mechanistic pathways, *J. Phys. Org. Chem.*, **2009**, *22*, 110–117

Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. Química Orgânica, Ed 10, LTC, Rio de Janeiro, **2012**

Sun, H.-Y.; Gorelsky, S.I.; Stuart, D.R.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. Mechanistic Analysis of Azine N-Oxide Direct Arylation: Evidence for a Critical Role of Acetate in the Pd(OAc)<sub>2</sub> Precatalyst. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180–8189.

Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Kumaran, R.S.; Manickam, G. C<sub>2</sub>-Arylation of Substituted Pyridine N-Oxides with Heteroaryl Carboxylic Acids by Palladium-Catalyzed Decarboxylative Coupling. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 604–608.

Varun, B. V.; Gadde, K.; Prabhu, K. R. Sulfonylation of  $\beta$ -Diketones Using C–H Functionalization Strategy. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2944–2947.

Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 10257–10274

Wager, T. T.; Hou, X.; Verhoest, P. R.; Villalobos, A. Moving beyond rules: the development of a central nervous system multiparameter optimization (CNS MPO) approach to enable alignment of druglike properties, *ACS Chem. Neurosci.*, **2010**, *1*, 435–449

Walsh, C. T. Nature loves nitrogen heterocycles. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 3075–3081.

Weissberg, A.; Taylor, E. C. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinoline, Ed 32 - Jones, G., Wiley-Interscience Londres, **1977**

Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A. Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry (IUPAC Recommendations 1998), *Pure Appl. Chem.*, **1998**, *70*, 1129–1143

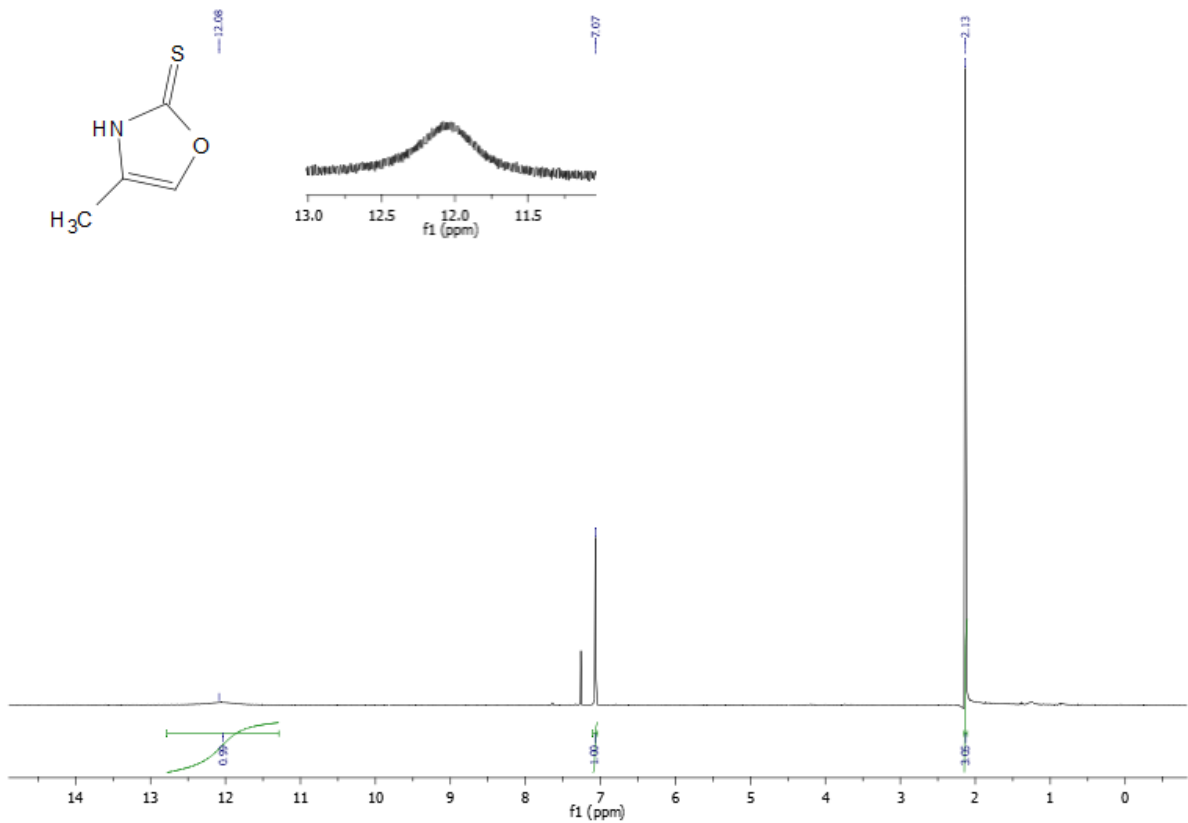
Woodhouse, E. J.; Breyman, S. Green chemistry as social movement? *Sci. Technol. Human Values.*, **2005**, *30*, 199–222.

Wu, Z.; Song, H.; Cui, X.; Pi, C.; Du, W.; Wu, Y. Sulfonylation of Quinoline N-Oxides with Aryl Sulfonyl Chlorides via Copper-Catalyzed C–H Bonds Activation. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1270–1273.

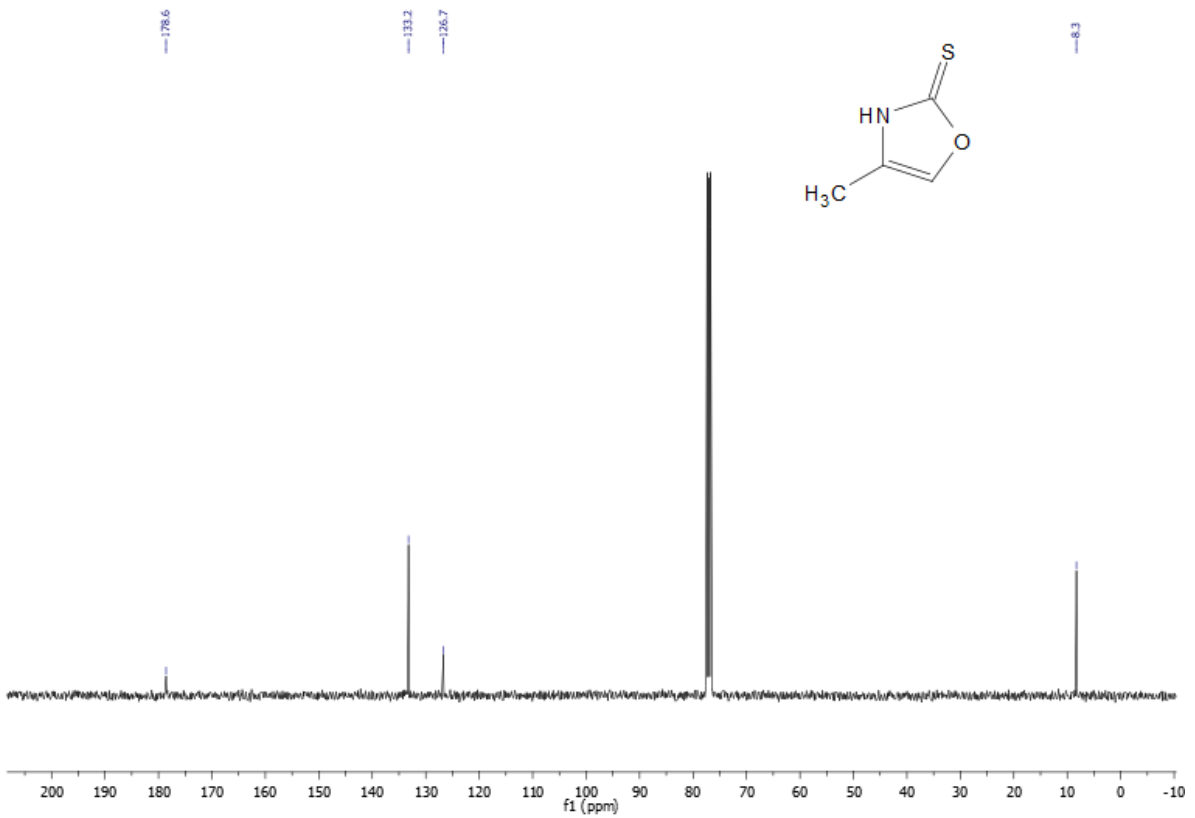
Yadav, V.; Reang, J.; Sharma, V.; Majeed, J.; Sharma, P. C.; Sharma, K.; Giri, N.; Kumar, A.; Tonk, R. K. Quinoline-derivatives as privileged scaffolds for medicinal and pharmaceutical chemists: A comprehensive review. *Chem. Biol. Drug Des.*, **2022**, *100*, 389–418

Zhang, Z.; Pi, C.; Tong, H.; Cui, X.; Wu, Y. Iodine-Catalyzed Direct C–H Alkenylation of Azaheterocycle N-Oxides with Alkenes. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 440–443.

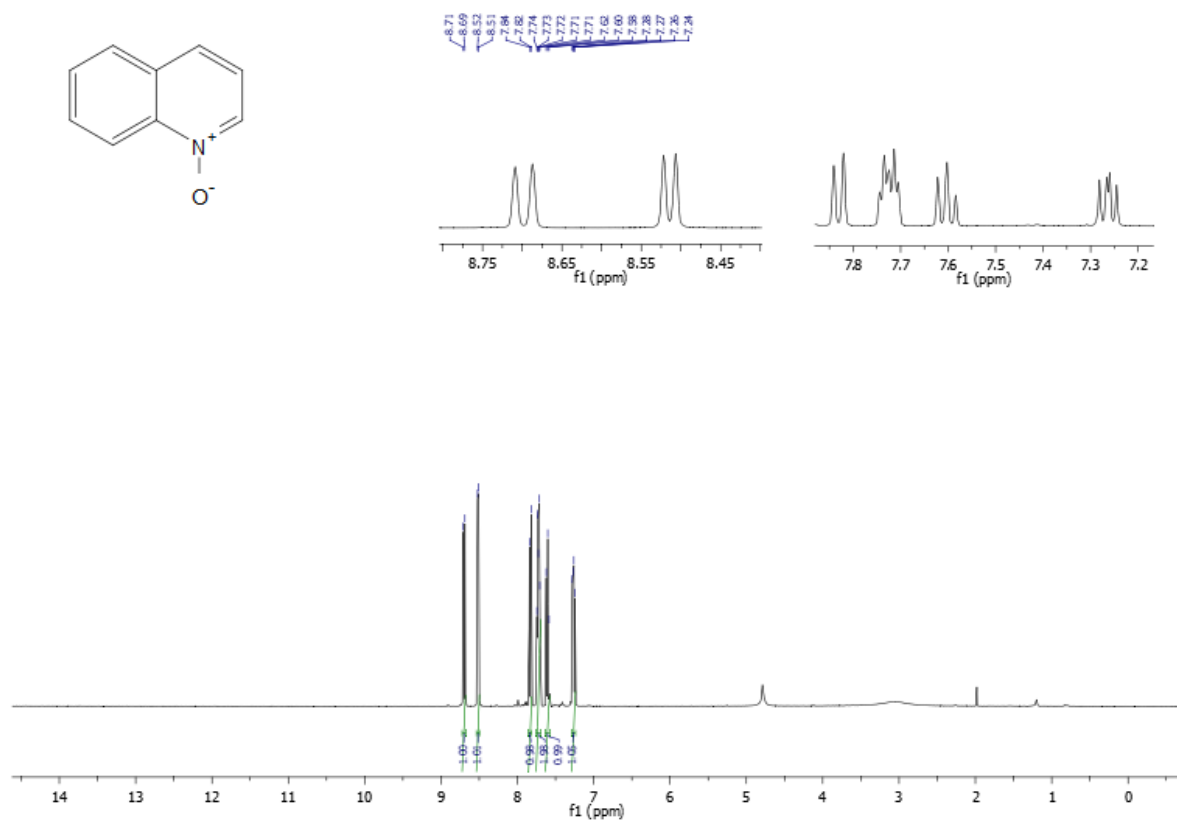
# ANEXOS



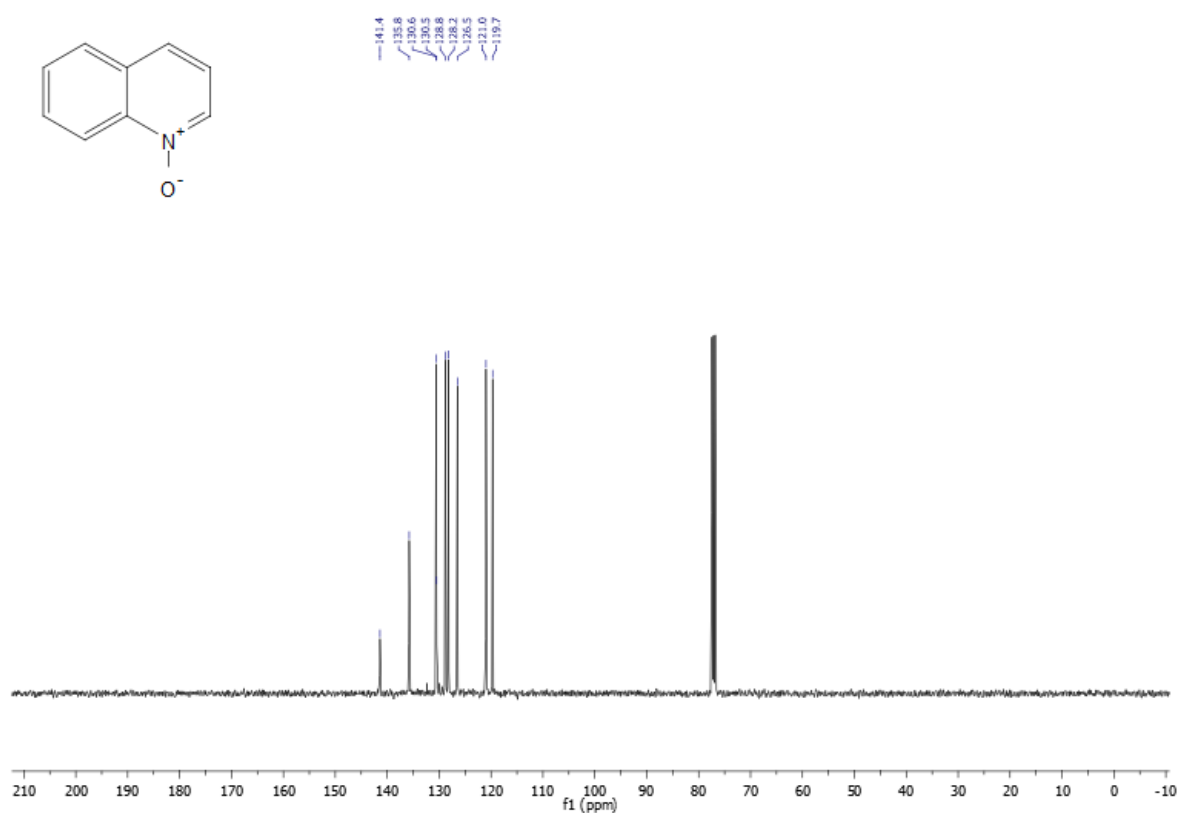
Anexo 1: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 4-metiloxazol-2(3H)-tiona em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



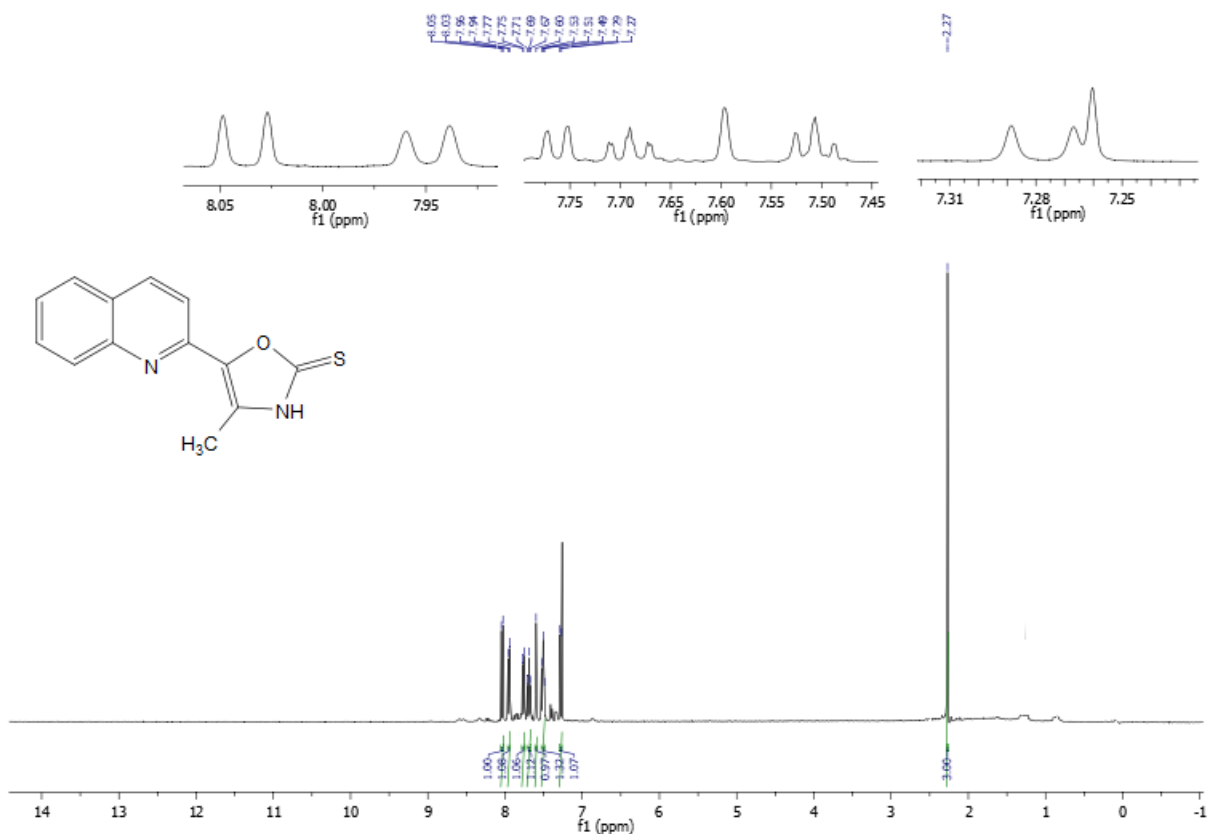
Anexo 2: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de 4-metiloxazol-2(3H)-tiona em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz



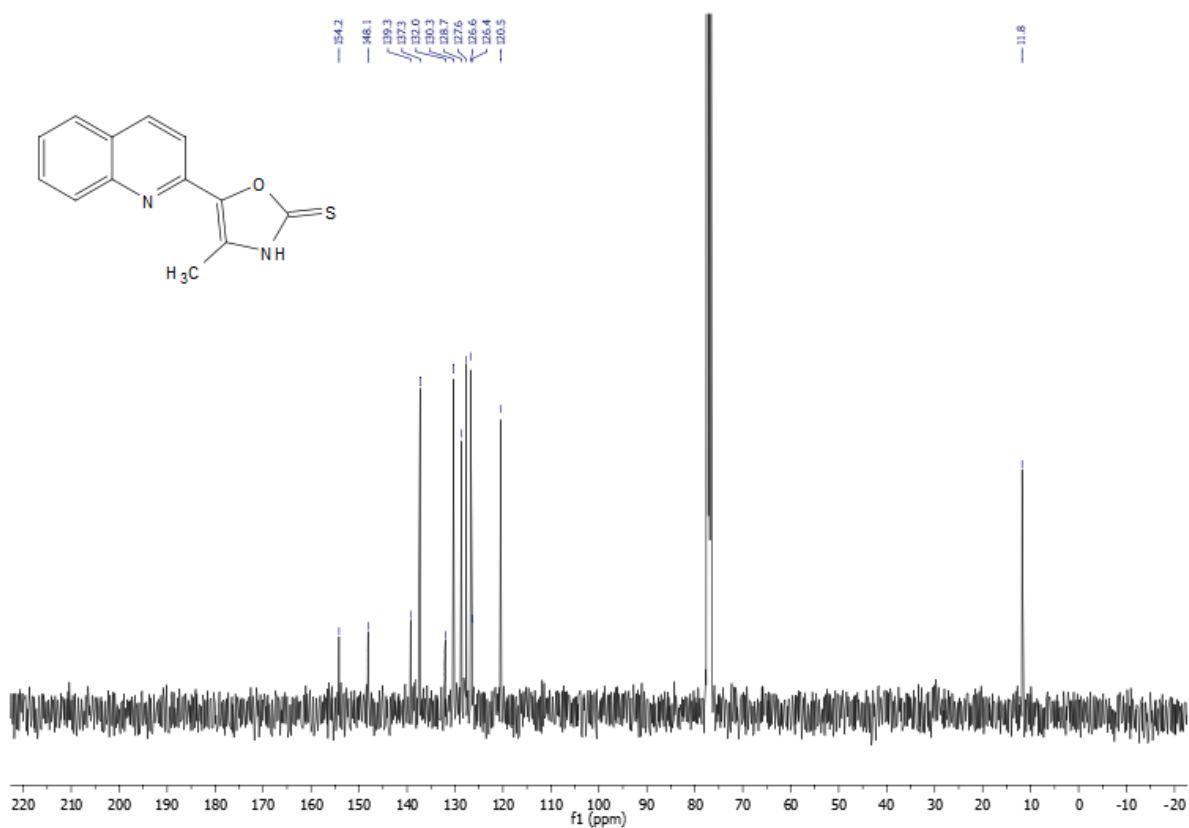
Anexo 3: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de N-óxido de quinolina em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



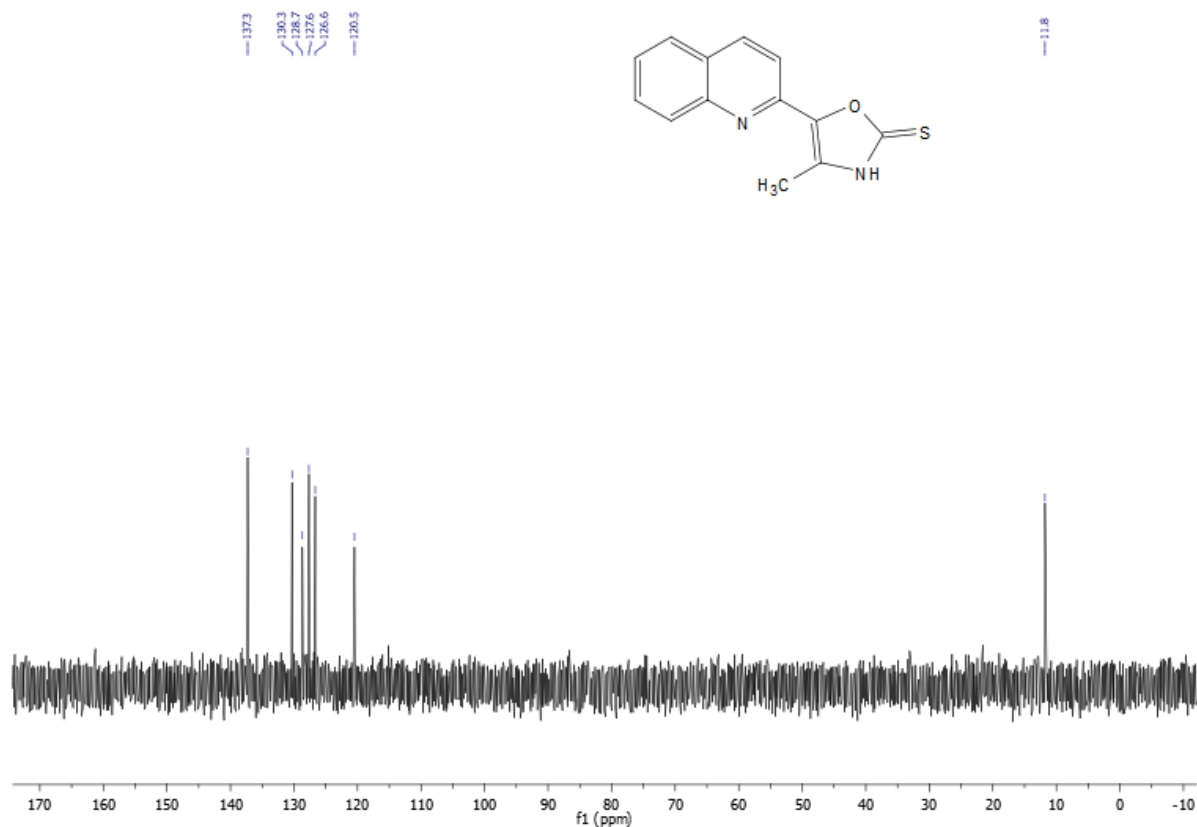
Anexo 4: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de N-óxido de quinolina em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz



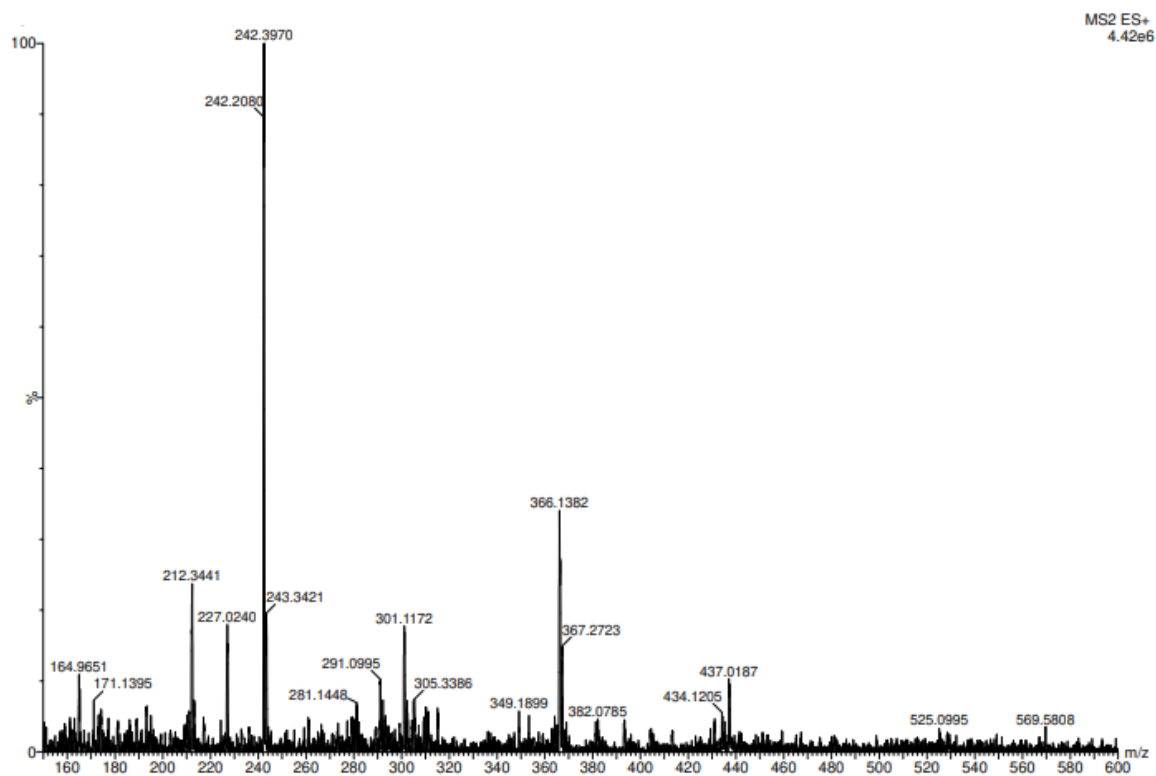
Anexo 5: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto quinolínico **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



Anexo 6: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto quinolínico **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz

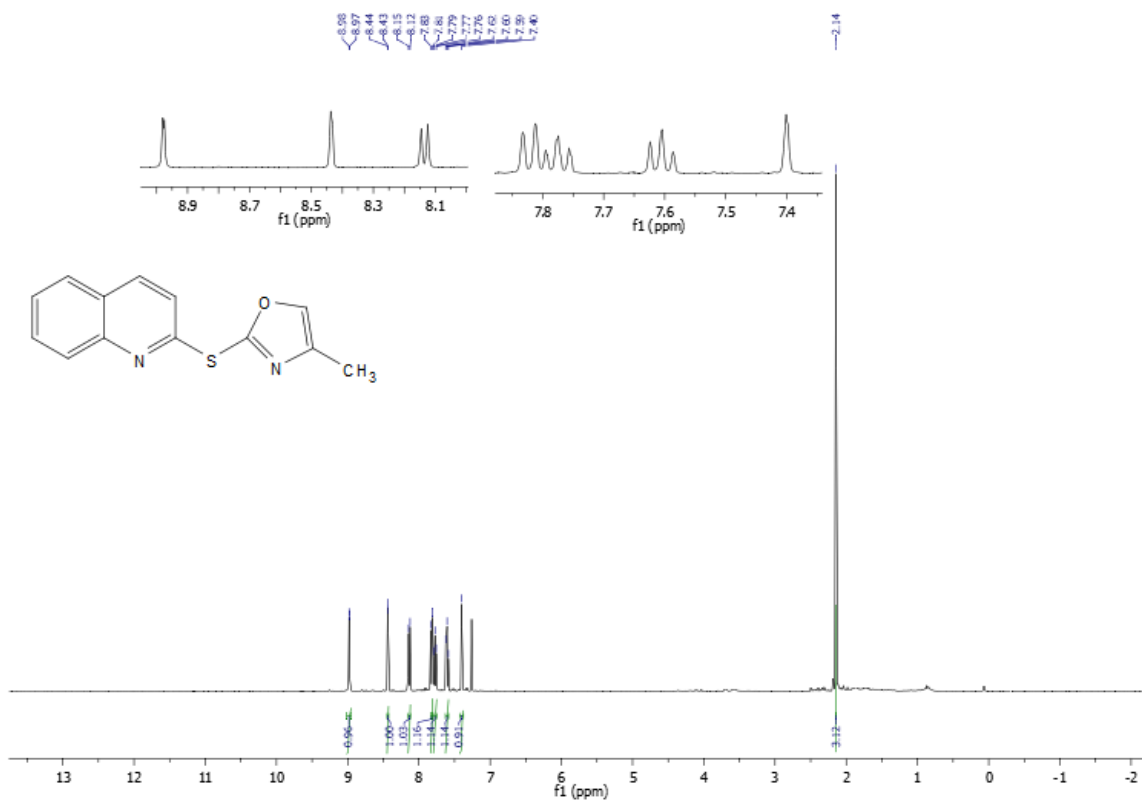


Anexo 7: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 do composto quinolínico **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz

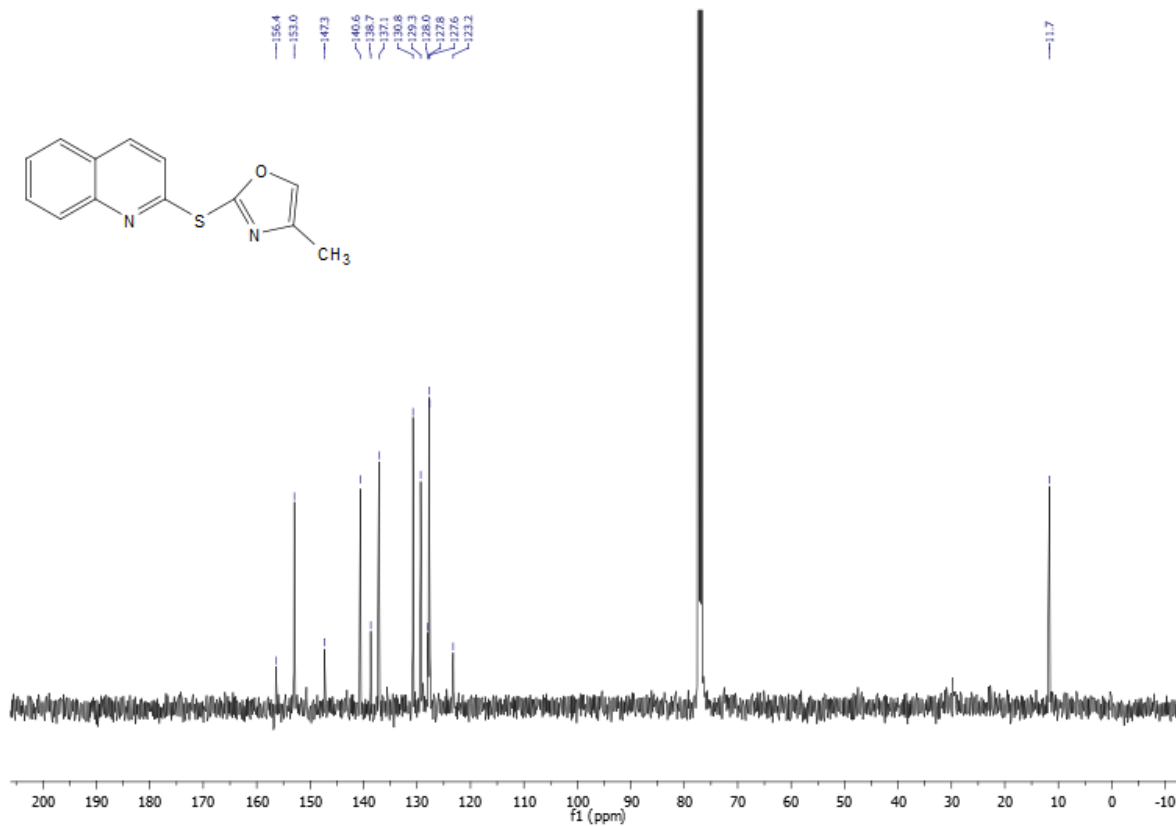


Anexo 8: Espectro de massas do composto quinolínico **3a**

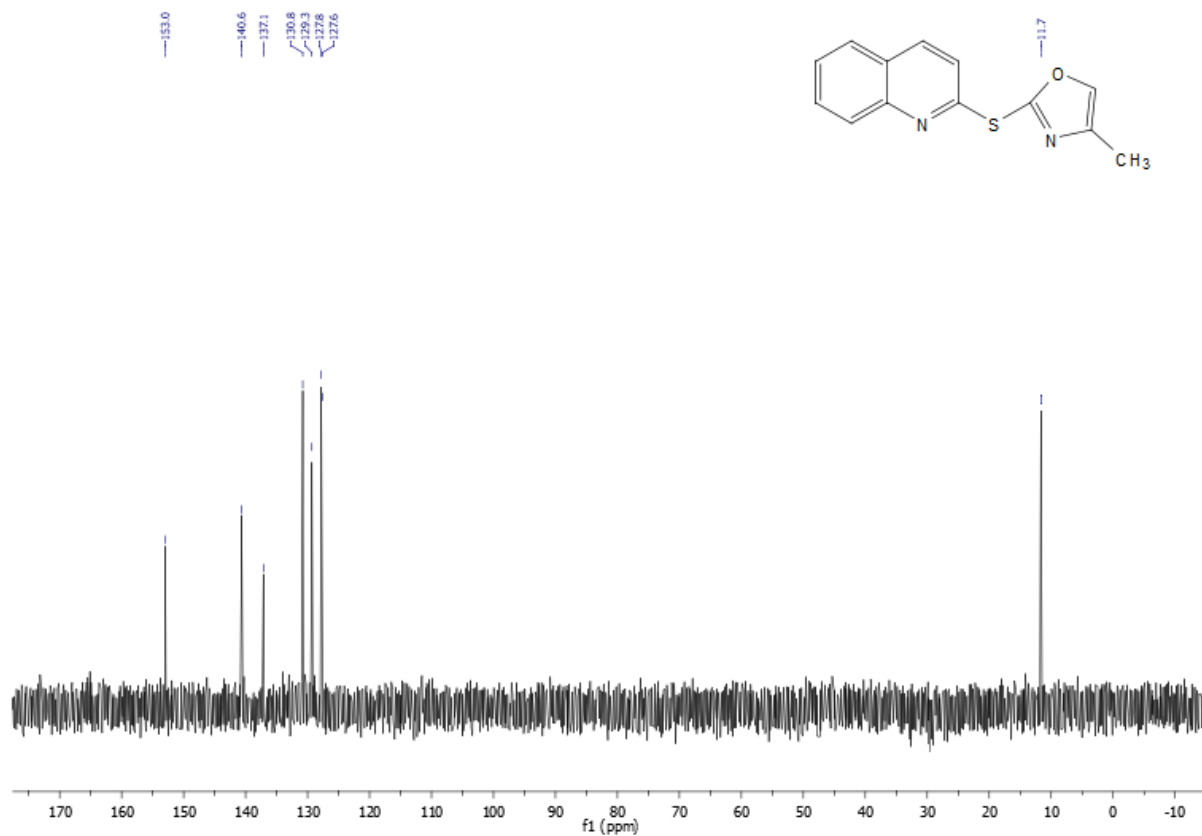




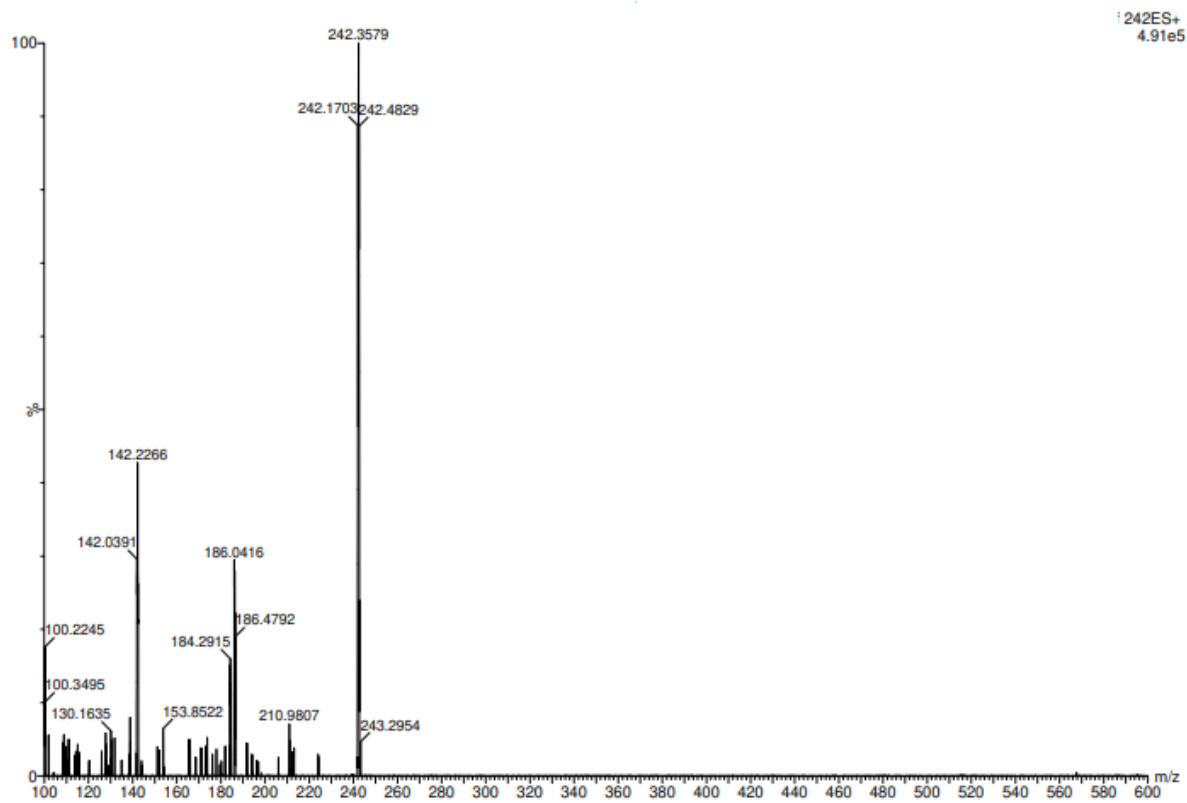
Anexo 9: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto quinolínico **3b** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



Anexo 10: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto quinolínico **3b** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz



Anexo 11: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 do composto quinolínico **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz



Anexo 12: Espectro de massas do composto quinolínico **3b**